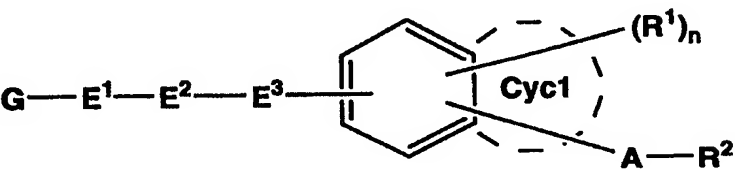
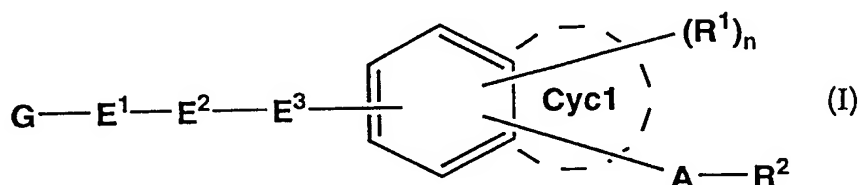


<b>(51) 国際特許分類6</b> A61K 31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D 261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C 65/21, 59/125	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/11255</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年3月11日(11.03.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/03760  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年8月25日(25.08.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/233158 1997年8月28日(28.08.97) JP 特願平9/348825 1997年12月18日(18.12.97) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)  <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 田嶋久男(TAJIMA, Hisao)[JP/JP] 中山孝介(NAKAYAMA, Yoshisuke)[JP/JP] 福島大吉(FUKUSHIMA, Daikichi)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR CONTROLLERS</b>  <b>(54)発明の名称</b> ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤  <b>(57) Abstract</b> Peroxisome proliferator-activated receptor controllers containing as the active ingredient compounds represented by general formula (I), nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same. In said formula, each symbol has the meaning as defined in the description. Because of the activity of controlling a peroxisome proliferator-activated receptor, the compounds of general formula (I) are useful as hypoglycemic agents, lipid-lowering agents, and preventives and/or remedies for diseases caused by metabolic errors, such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases, hyperphagia, ischemic heart diseases, etc. <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <div style="position: absolute; left: 890px; top: 630px;">(I)</div> </div>		

## 一般式 (I)



(式中の記号の意味は明細書に記載の通り。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

一般式 (I) の化合物は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体を制御する活性を有し、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサオ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴィエトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SG	シンガポール		
EE	エストニア	LC	セントルシア				
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン				

## 明 細 書

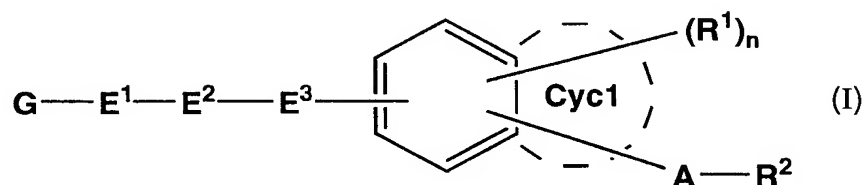
## ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤

## 5 技術分野

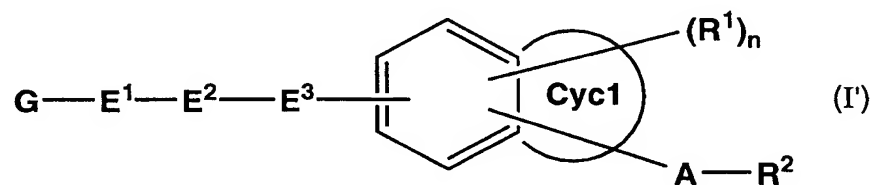
本発明は、フェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

10



15 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、およびそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、および一般式 (I')

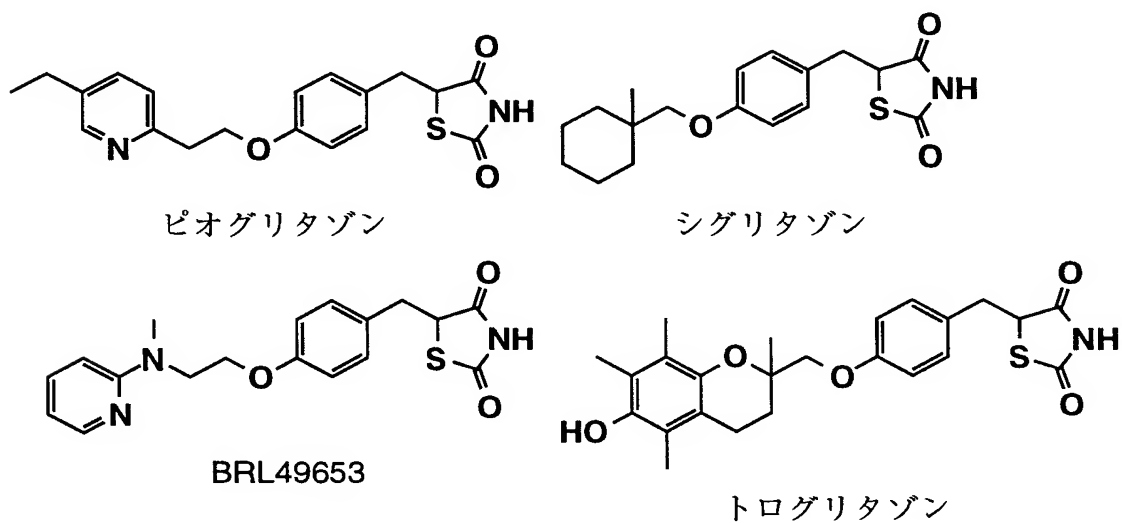


20 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物に関する。

## 背景技術

- 最近、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現誘導にかかわる転写因子の研究において、核内受容体であるペルオキシソーム増殖薬活性化受容体（Peroxisome Proliferator Activated Receptor；以下、P P A R受容体と略記する。）が注目されている。P P A R受容体は、さまざまな動物種からc D N Aがクローニングされ、複数のアイソフォーム遺伝子が見い出され、哺乳類では $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ の3種類が知られている（J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)；Gene Expression, 4, 281 (1995)；Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)；Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992) 参照）。さらに、 $\gamma$ 型は主に脂肪組織、免疫細胞、副腎、脾臓、小腸で、 $\alpha$ 型は主に脂肪組織、肝臓、網膜で発現し、 $\delta$ 型は主に組織特異性が見られず普遍的に発現していることが知られている（Endocrinology, 137, 354-366 (1996) 参照）。

- ところで、以下に示したチアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病（N I D D M）に対する治療薬として知られており、糖尿病患者の高血糖を是正するために用いられる血糖降下剤である。また、高インスリン血症の是正または改善、耐糖能の改善、また血清脂質の低下に効果を示し、インスリン抵抗性改善薬としてきわめて有望であると考えられている化合物である。



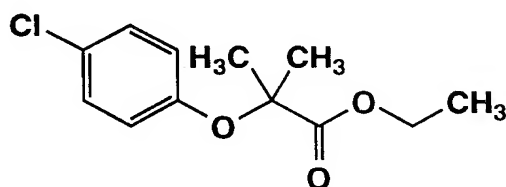


- また、これらのチアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つがP P A R  $\gamma$  受容体であり、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させることが判明している (Endocrinology, 137 : 4189-4195 (1996) ; Cell, 83 : 803-812 (1995) ; Cell, 83 : 813-819 (1995) ; J. Biol. Chem, 270 : 12953-12956 (1995) 参照) 。従って、P P A R  $\gamma$  の転写活性を増大させるP P A R  $\gamma$  活性化剤 (アゴニスト) は、血糖降下剤および/または脂質低下剤として有望であると考えられる。また、P P A R  $\gamma$  アゴニストはP P A R  $\gamma$  蛋白自身の発現を亢進することが知られている (Genes & Development, 10 : 974-984 (1996))ことから、P P A R  $\gamma$  を活性化するのみならずP P A R  $\gamma$  蛋白自身の発現を増加させる薬剤も臨床的に有用と考えられる。
- 10 核内受容体P P A R  $\gamma$  は脂肪細胞分化に関わっており (J. Biol. Chem., 272, 5637-5670 (1997) および Cell, 83, 803-812 (1995)参照) 、これを活性化できるチアゾリジン誘導体は脂肪細胞分化を促進することが知られている。最近、ヒトにおいて、チアゾリジン誘導体が体脂肪を増生させ、体重増加、肥満を惹起するとの報告がなされた (Lancet, 349, 952 (1997)参照) 。従って、P P A R  $\gamma$  活性
- 15 を抑制する拮抗剤(アンタゴニスト)やP P A R  $\gamma$  蛋白自身の発現を減少したりできる薬剤も臨床的に有用であると考えられる。ところで、Science, 274 : 2100-2103 (1996)には、P P A R  $\gamma$  をリン酸化することによってその活性を抑制できる化合物が紹介されており、そのことからP P A R  $\gamma$  蛋白には結合しないもののその活性を抑制する薬剤もまた臨床的に有用であると考えられる。
- 20 これらのことからP P A R  $\gamma$  受容体の活性化剤 (アゴニスト) 、また蛋白自身の発現を増加できるP P A R  $\gamma$  蛋白発現制御剤は血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症等の予

防および／または治療剤として有用であることが期待される。

- 一方、P P A R  $\gamma$  受容体の転写活性を抑制するアンタゴニスト、あるいは蛋白自身の発現を抑制できる P P A R  $\gamma$  蛋白発現制御剤は、血糖降下剤、糖尿病、肥満、シンドローム X 等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、過食症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

また、以下に示すフィブレート系化合物、例えば、クロフィブレートは脂質低下剤として知られているが、



クロフィブレート

10

- フィブレート系化合物の細胞内標的蛋白質の一つが P P A R  $\alpha$  受容体であることも判明している (Nature, 347 : 645-650 (1990) ; J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 51 : 157-166 (1994) ; Biochemistry, 32 : 5598-5604 (1993)参照)。これらのことから、フィブレート系化合物が活性化しうる P P A R  $\alpha$  受容体の制御剤は、脂質低下作用を有していると考えられ、高脂血症等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

- これ以外にも、P P A R  $\alpha$  が関与する生物活性として、最近、WO 9 7 3 6 5 7 9 号明細書には抗肥満作用を有していることが報告された。また、J. Lipid Res., 39, 17-30 (1998)には P P A R  $\alpha$  受容体の活性化によって高密度リポ蛋白 (HDL) コレステロール上昇作用、そして、低密度リポ蛋白 (LDL) コレステロールや超低密度リポ蛋白 (VLDL) コレステロール、さらにはトリグリセドの低下作用を有していることが報告されている。Diabetes, 46, 348-353 (1997)にはフィブレート系化合物の一つ、ベザフィブレートによって血中脂肪酸

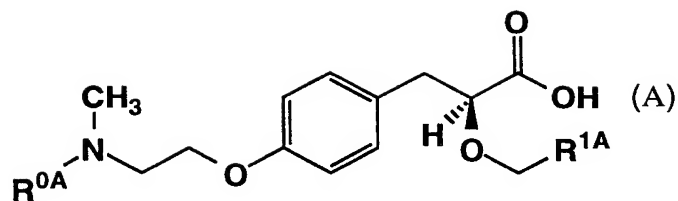
組成や高血圧の改善、インスリン抵抗性の改善が認められたと報告されている。  
従ってPPAR $\alpha$ 受容体を活性化するアゴニストやPPAR $\alpha$ 蛋白自身の発現  
を亢進するPPAR $\alpha$ 制御剤は脂質低下剤、高脂血症治療薬として有用である  
ばかりでなく、HDLコレステロール上昇作用、LDLコレステロールおよび  
5 /またはVLDLコレステロールの減少作用、そして動脈硬化進展抑制やその  
治療、また肥満抑制効果が期待され、血糖降下剤として糖尿病の治療や予防、  
高血圧の改善、シンドロームXのリスクファクター軽減や虚血性心疾患の発症  
予防にも有望であると考えられる。

一方、PPAR $\delta$ 受容体を有意に活性化したリガンドやPPAR $\delta$ 受容体が  
10 関与する生物活性の報告は少ない。

PPAR $\delta$ は、ときにPPAR $\beta$ 、あるいはヒトの場合にはNUC1とも称  
されている。これまでにPPAR $\delta$ の生物活性として、WO9601430号  
明細書にはhNUC1B（ヒトNUC1と1アミノ酸異なるPPARサブタイ  
プ）がヒトPPAR $\alpha$ や甲状腺ホルモンレセプターの転写活性を抑制できるこ  
15 とが示されている。また、最近ではWO9728149号明細書において、P  
PAR $\delta$ 蛋白質に高い親和性を有し、PPAR $\delta$ を有意に活性化する化合物（ア  
ゴニスト）が見出され、さらにそれらの化合物がHDL（高密度リポ蛋白）コ  
レステロール上昇作用を有していることが報告された。従って、PPAR $\delta$ を  
活性化できるアゴニストには、HDLコレステロール上昇作用、それによる動  
20 脈硬化進展抑制やその治療、脂質低下剤や血糖降下剤としての応用が期待され、  
さらには高脂血症の治療、糖尿病の治療やシンドロームXのリスクファクター  
の軽減や虚血性心疾患の発症予防にも有用であると考えられる。

PPAR受容体調節剤として、上記チアゾリジン誘導体およびフィブレート  
系化合物以外に以下のものが報告されている。

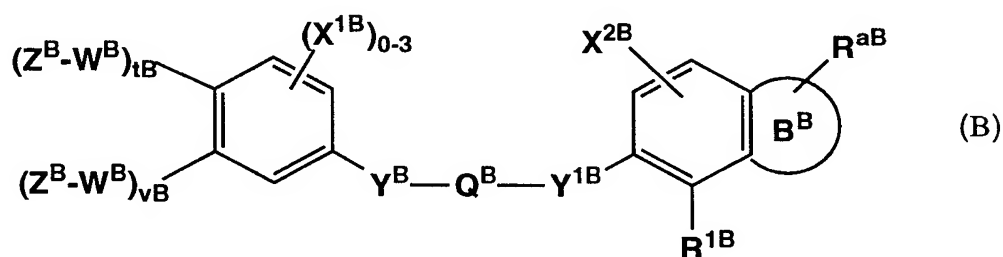
25 例えば、WO9725042号明細書には、一般式（A）



(式中、 $R^0A$ は2-ベンズオキサゾリルまたは2-ピリジルを表わし、 $R^1A$ は $CH_2OCH_3$ または $CF_3$ を表わす。)で示される化合物、それらの医薬的

5 に許容な塩、および／またはそれらの医薬的に許容な溶媒和物がPPAR $\alpha$ 型受容体およびPPAR $\gamma$ 型受容体のアゴニストであることが記載されている。

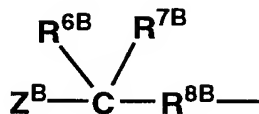
WO 97 27 857号明細書には、一般式(B)



10

(式中、 $R^1B$ は水素原子、 $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニル、 $C2\sim15$ アルキニルおよび $C3\sim10$ シクロアルキルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルは1から3個の $R^aA$ で置換されてもよい；

15 ( $Z^B-W^B$ )は $Z^B-CR^6BR^7B-$ 、 $Z^B-CH=CH-$ 、または



を表わし；

$R^8B$ は $C R^6B R^7B$ 、O、 $N R^6B$ および $S(O)_pB$ から選択され；

$R^6B$ と $R^7B$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1 \sim 6$ アルキルから選択され；

$B$ は下記1)～3)から選択される；

- 1) 0～2個の二重結合およびO、S、Nから選択される、1個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個の $R^aB$ で置換されていてもよい。

2) 0から2個の二重結合を含む炭素環であり、炭素環は5または6員のいかなる位置で、1から3個の $R^aB$ で置換されていてもよい。

- 10 3) 1) 0～2個の二重結合およびO、S、Nから選択される、3個のヘテロ原子を含む5または6員のヘテロ環であり、ヘテロ原子は5または6員のヘテロ環のいかなる位置で置換されていてもよく、ヘテロ環は1から3個の $R^aB$ で置換されていてもよい。

- 15  $X^1B$ と $X^2B$ はそれぞれ独立して、水素原子、OH、 $C1 \sim 15$ アルキル、 $C2 \sim 15$ アルケニル、 $C2 \sim 15$ アルキニル、ハロゲン原子、 $OR^3B$ 、 $ORB$ 、 $CF_3$ 、 $C5 \sim 10$ アリール、 $C5 \sim 10$ アラルキル、 $C5 \sim 10$ ヘテロアリールおよび $C1 \sim 10$ アシルから選択され、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびヘテロアリールは1から3個の $R^aB$ で置換されていてもよい；

- 20  $R^aB$ はハロゲン原子、アシル、アリール、ヘテロアリール、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $-O-$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $R^3B$ 、 $OR^3B$ 、 $SR^3B$ 、 $=N(ORB)$ 、 $S(O)R^3B$ 、 $SO_2R^3B$ 、 $NR^3BR^3B$ 、 $NR^3BCOR^3B$ 、 $NR^3BCO_2R^3B$ 、 $NR^3BCON(R^3B)_2$ 、 $NR^3BSO_2R^3B$ 、 $COR^3B$ 、 $CO_2R^3B$ 、 $CON(R^3B)_2$ 、 $SO_2N(R^3B)_2$ 、 $OCON(R^3B)$ から選択され、上記アリールおよびヘテロアリールは1から3個のハロゲン原子または $C1 \sim 6$ アルキルで置換されていてもよい；

$Y^B$ は $S(O)_{pB}$ 、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NR^B$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NH SO_2-$ から選択され、

$Y^{1B}$ はOおよびCから選択され、

$Z^B$ は $CO_2R^{3B}$ 、 $R^{3B}CO_2R^{3B}$ 、 $CONH SO_2Me$ 、 $CONH_2$ および

5  $5-(1H-テトラゾール)$ から選択され、

$tB$ および $vB$ はそれぞれ独立して、0または1を表わし、 $tB + vB$ は1であり；

$Q^B$ は飽和または不飽和の直鎖の2～4のヒドロカーボンを表わし、

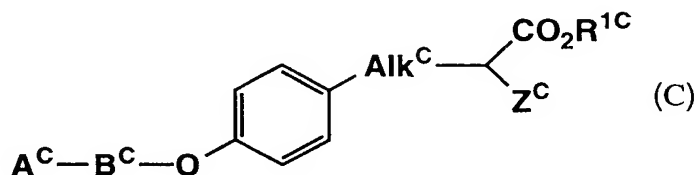
$pB$ は0から2である)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩

10 がPPAR $\delta$ 受容体の調節剤であることが記載されている。

また、WO 9 7 2 7 8 4 7号、WO 9 7 2 8 1 1 5号、WO 9 7 2 8 1 3 7号、WO 9 7 2 8 1 4 9号明細書にも、上記と同様の化合物がPPAR $\delta$ 受容体の調節剤であることが記載されている。

また、WO 9 7 3 1 9 0 7号明細書には、一般式(C)

15



(式中、 $A^C$ はフェニルであり、前記フェニルは一つまたはそれ以上のハロゲン原子、 $C1\sim6$ アルキル、 $C1\sim3$ アルコキシ、 $C1\sim3$ フルオロアルコキシ

20 で置換されてもよい；

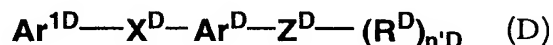
$B^C$ は酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも一つを含む、5または6員のヘテロ環- $C1\sim6$ アルキレン-を表わし、前記ヘテロ環は $C1\sim3$ アルキルで置換されてもよい；

$Alk^C$ は $C1\sim3$ アルキレンを表わし；

$R^1C$ は水素原子または $C^1 \sim 3$ アルキルを表わし；

$Z^C$ は—( $C^1 \sim 3$ アルキレン)フェニル、または— $NR^3C^4C$ から選択される。)で示される化合物、またはそれらの医薬的に許容な塩が、PPAR $\gamma$ アゴニスト活性を有していることが記載されている(式中の基の説明は必要な部分抜粋した。)

一方、特開昭 61-267532 号明細書には、一般式 (D)



10 (式中、 $Ar^{1D}$ は窒素、硫黄または酸素異項環または芳香族環を表わし；

$Ar^D$ はフェニル環または窒素、酸素または硫黄異項環を表わし；

$Ar^D$ および $Ar^{1D}$ は、H、 $CH_3$ 、低級アルキル、ハロ、低級アルコキシ、 $CF_3$ 、ニトロによって完全に置換されていても、あるいは不完全に置換されていてもよく；

15  $X^D$ は—O( $CHR^{1D}$ ) $_{nD}$ —を表わし、

$Z^D$ は、主鎖中10までの炭素原子および12までの全炭素原子および0～2個の二重結合を有するアルキレン鎖であり、該アルキレン鎖は、酸素、硫黄またはアミノ窒素原子を介して $Ar^D$ に連結されていてよく、

$n'D=1$ の時には、 $R^D$ は— $COR^4D$ を表わし；

20  $R^{1D}$ はHまたは $CH_3$ を表わし；

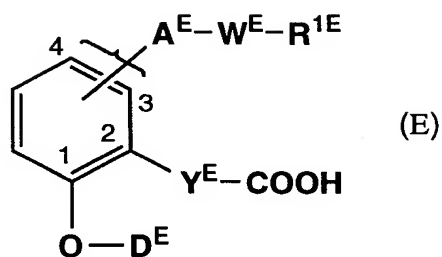
$R^4D$ は、 $OR^{2D}$ を表わし；

$R^{2D}$ はH、低級アルキルを表わし；

$nD=0$ または1を表わし；

$n'D=1 \sim 7$ を表わす。)で示される化合物およびその塩がリポキシゲナーゼ阻害活性を有することが記載されている(式中の基の説明は必要な部分抜粋した。)

また、特開平 3-261752 号明細書には、一般式 (E)



5 (式中、

$A^E$  は  $-O-$ 、 $-CH_2-$  を表わし、

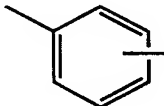
$W^E$  は  $C1 \sim C13$  のアルキレン基を表わし、

$R^{1E}$  は水素原子、 $C1 \sim C4$  のアルキル基、飽和または不飽和の窒素原子を 1 個含む 4～7 員の単環のヘテロ環を表わし、

10  $Y^E$  はエチレンまたはビニレン基を表わし、

$D^E$  は  $-Z^E-B^E$  で示される基を表わし、

$Z^E$  は  $C3 \sim C11$  のアルキレンまたはアルケニレン基を表わし、

$B^E$  は   $(R^{3E})_{nE}$  で示される基を表わすか、

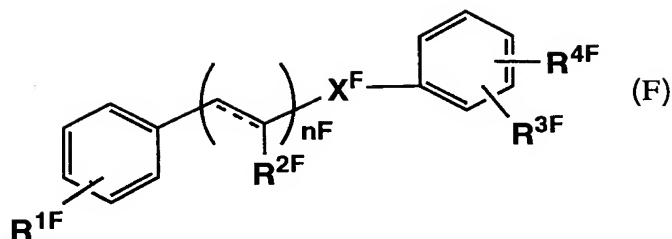
$Z^E$  と  $B^E$  は一緒になって  $C3 \sim C22$  のアルキル基を表わし、

15  $R^{3E}$  は水素原子、ハロゲン原子、 $C1 \sim C8$  のアルキル、 $C1 \sim 8$  アルコキシを表わし、

$n^E$  は 1～3 の整数を表わす。) で示されるフェニルアルカン (ケン) 酸、またはその非毒性塩がロイコトリエン  $B_4$  拮抗作用を有することが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。 )。

20 また、特開昭 60-142936 号明細書では、一般式 (F)





(式中、 $R^{1F}$ は水素原子、炭素数1～15の直鎖または分岐鎖のアルキル基またはアルコキシ基を表わし、

5  $R^{2F}$ は水素原子またはメチル基を表わし、

$R^{3F}$ はカルボキシ基、カルボキシメチル基、炭素数2～6の直鎖または分岐鎖のアルコシカルボニル基、あるいは炭素数3～7の直鎖または分岐鎖のアルコシカルボニルメチル基を表わし、

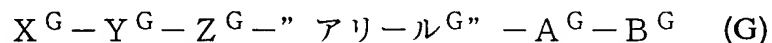
10  $R^{4F}$ は水素原子、ハロゲン原子あるいは炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わし、

$X^F$ は $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NR^{5F}-$ （式中、 $R^{5F}$ は炭素数1～4の直鎖または分岐鎖のアルキル基を表わす。）で示される基を表わし、

$n^F$ は0、1または2を表わし、

15 記号  $\text{-----}$  は二重結合（E、ZまたはEZ混合物）または単結合を表わす。）で示される置換フェニル誘導体、その非毒性塩またはその非毒性酸付加塩が、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、 $5\alpha$ -リダクターゼ阻害作用を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

20 また、特表平 8-504194 号明細書には、一般式（G）



(式中、“アリアルG”は0、1、2、3または4個のN原子を含み、置換基をもたないか、またはR<sup>5G</sup>で置換された単環式芳香族6員環系であり；

X<sup>G</sup>はN、O、Sから選択された0、1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、置換基をもたないか、またはR<sup>1G</sup>、R<sup>2G</sup>、R<sup>3G</sup>もしくはR<sup>4G</sup>で置換された

5 単環式または多環式の芳香族または非芳香族4～10員環系であり、

R<sup>1G</sup>、R<sup>2G</sup>、R<sup>3G</sup>およびR<sup>4G</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～10アルキル、C<sub>1</sub>～4アルコキシC<sub>0</sub>～6アルキルから成る群から独立して選択され；

Y<sup>G</sup>はC<sub>0</sub>～8アルキル、C<sub>0</sub>～8アルキル-O-C<sub>0</sub>～8アルキル、

C<sub>0</sub>～8アルキル-SO<sub>nG</sub>-C<sub>0</sub>～8アルキル、

10 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-NR<sup>3G</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>であり、

n<sup>G</sup>は0～2の整数であり、

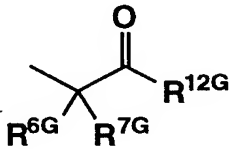
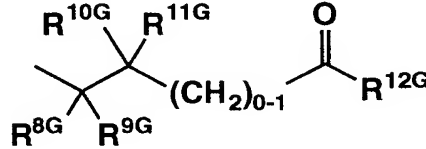
Z<sup>G</sup>およびA<sup>G</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>nG</sub>、

(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>NR<sup>3G</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>nG</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>nG</sub>、

(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>nG</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>SO(CH<sub>2</sub>)<sub>nG</sub>から独立し

15 て選択され、ここでm<sup>G</sup>およびn<sup>G</sup>は0～6から独立して選択される整数であり、ただしA<sup>G</sup>が(CH<sub>2</sub>)<sub>mG</sub>であるとき、Z<sup>G</sup>およびA<sup>G</sup>と結合した“アリアルG”環は少なくとも1個のヘテロ原子を含まなければならず；

R<sup>5G</sup>は水素、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>0</sub>～6アルキルオキシC<sub>0</sub>～6アルキル、またはハロゲンであり；

20 B<sup>G</sup>は、 または  であり、ここで

R<sup>6G</sup>、R<sup>7G</sup>、R<sup>8G</sup>、R<sup>9G</sup>、R<sup>10G</sup>およびR<sup>11G</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～8アルキルから独立して選択され、

R<sup>12G</sup>はヒドロキシ、C<sub>1</sub>～8アルキルオキシから選択される。)で示される化合物および医薬的に許容可能なその塩がフィブリンノーゲンレセプターアンタ

ゴニスト活性を有することが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

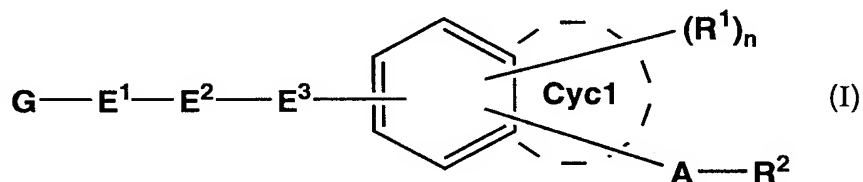
### 発明の開示

- 5 本発明者らは、PPAR受容体の制御作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）で示される本発明化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

- また、一般式（I）で示される化合物の一部は、前記特開昭 61-267532 号、特開平 3-261752 号、特開昭 60-142936 号および特表平 8-504194 号明細書で既に公知であり、それらの作用、すなわち、リポキシゲナーゼ阻害作用、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、5 $\alpha$ -リダクターゼ阻害作用、フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト活性を有していることも公知であるが、これらのことから PPAR 受容体の制御作用が予想されるものではない。

本発明は、

- 15 (1) 一般式（I）



（式中、

- 20 R<sup>1</sup>は
- 1) C 1～8 アルキル基、
  - 2) C 1～8 アルコキシ基、
  - 3) ハロゲン原子、
  - 4) ニトロ基、または
  - 25 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R<sup>2</sup>は

1) -COOR<sup>3</sup>基 (基中、R<sup>3</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、または

2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

5 Aは

1) 単結合、

2) C 1～8アルキレン基 (前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>4</sup>-基 (基中、R<sup>4</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、

10

3) C 2～8アルケニレン基 (前記C 2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>5</sup>-基 (基中、R<sup>5</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

15

4)  $\text{—}\equiv\text{—}$  基、

5)  $\text{—}\equiv\text{—}$  (C 1～8アルキレン) -基 (前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>6</sup>-基 (基中、R<sup>6</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

20

6)  $\text{—}\equiv\text{—}$  (C 2～8アルケニレン) -基 (前記C 2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>7</sup>-基 (基中、R<sup>7</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、

Gは

25

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i)～(v) から選択される1～4個の基で置換されてもよい。

- (i) C 1 ～ 8 アルキル基、
- (ii) C 1 ～ 8 アルコキシ基、
- (iii) ハロゲン原子、
- (iv) トリフルオロメチル基、

5 (v) ニトロ基)、

E<sup>1</sup>は

- 1) 単結合、
- 2) C 1 ～ 8 アルキレン基、
- 3) C 2 ～ 8 アルケニレン基、または
- 10 4) C 2 ～ 8 アルキニレン基を表わし、

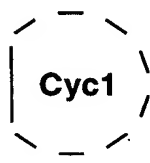
E<sup>2</sup>は

- 1) -O-基、
- 2) -S-基、または
- 3) -NR<sup>8</sup>-基 (基中、R<sup>8</sup>は水素原子、またはC 1 ～ 4 アルキル基を表わす。)

15 を表わし、

E<sup>3</sup>は

- 1) 単結合、または
- 2) C 1 ～ 8 アルキレン基を表わし、
- nは0または1を表わし、



20 は

- 1) 環が存在しないか、または
  - 2) 飽和、一部飽和または不飽和の5～7員の炭素環を表わす。
- ただし、

(1) E<sup>1</sup>およびE<sup>3</sup>は同時に単結合を表わさないものとする。

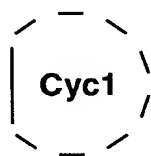
25 (2) Aが

4)  $\text{—}\text{—}\text{—}$  基、

5)  $\text{—}\text{—}\text{—}$  (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または - N R<sup>6</sup> - 基 (基中、R<sup>6</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)

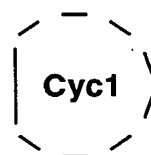
5 から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6)  $\text{—}\text{—}\text{—}$  (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (前記 C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または - N R<sup>7</sup> - 基 (基中、R<sup>7</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、



10 は飽和または一部飽和の 5 ~ 7 員の炭素環を表わし、かつ A は C y c 1 環にのみ結合するものとする。

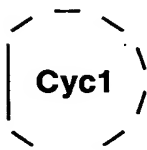
(3) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または - N R<sup>4</sup> - 基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



15 が環を表わさず、かつ E<sup>3</sup> が単結合を表わす場合、E<sup>1</sup> は C 3 ~ 5 アルキレン基、C 3 ~ 5 アルケニレン基、または C 3 ~ 5 アルキニレン基を表わさないものとする。

(4) A がメチレン基、エチレン基、ビニレン基または 1 個の炭素原子が - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または - N R<sup>4</sup> - 基で置き換えられたエチ

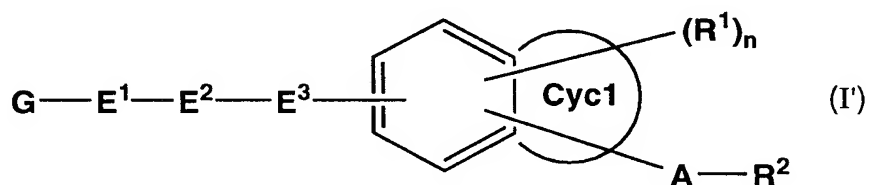
20 レン基を表わし、かつ



が環を表わさず、かつ E<sup>1</sup> が単結合を表わす場合、E<sup>3</sup> は C 3 ~ 5 アルキレン基を表わさないものとする。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤、

5 (2) 一般式 (I')



(式中、

10 R<sup>1</sup> は

- 1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または

15 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R<sup>2</sup> は

- 1) -COOR<sup>3</sup> 基 (基中、R<sup>3</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または
- 2) 1H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

20 A は

- 1) 単結合、
- 2) C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は

—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基（基中、R<sup>4</sup>は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）

3) C 2～8 アルケニレン基（前記C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>5</sup>—基（基中、R<sup>5</sup>は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、

4)  $\text{=—}$  基、

5)  $\text{=—}$  (C 1～8 アルキレン) —基（前記C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>6</sup>—基（基中、R<sup>6</sup>は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）

6)  $\text{=—}$  (C 2～8 アルケニレン) —基（前記C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>7</sup>—基（基中、R<sup>7</sup>は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、

Gは

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし（前記G基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i) ～ (v) から選択される 1～4 個の基で置換されてもよい。

(i) C 1～8 アルキル基、

(ii) C 1～8 アルコキシ基、

(iii) ハロゲン原子、

(iv) トリフルオロメチル基、

(v) ニトロ基)、

E<sup>1</sup>は



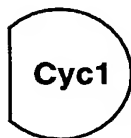
- 1) 単結合、
- 2) C 1 ~ 8 アルキレン基、
- 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基、または
- 4) C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、

5 E<sup>2</sup>は

- 1) -O-基、
- 2) -S-基、または
- 3) -NR<sup>8</sup>-基 (基中、R<sup>8</sup>は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、

10 E<sup>3</sup>は

- 1) 単結合、または
  - 2) C 1 ~ 8 アルキレン基を表わし、
- nは0または1を表わし、



は飽和、一部飽和または不飽和の5 ~ 7 員の炭素環を表わす。

15 ただし、

(1) E<sup>1</sup>およびE<sup>3</sup>は同時に単結合を表わさないものとし、

(2) Aが

4)  $\text{=}$ — 基、

5)  $\text{=}$ — (C 1 ~ 8 アルキレン) -基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の1 個

20 の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または

-NR<sup>6</sup>-基 (基中、R<sup>6</sup>は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)

から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6)  $\text{=}$ — (C 2 ~ 8 アルケニレン) -基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の  
1 個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または

25 -NR<sup>7</sup>-基 (基中、R<sup>7</sup>は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)

から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わす場合、AはCyc1環にのみ結合するものとする。)

で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物、および

- 5 (3) 一般式(I)で示される化合物の製造方法に関する。

#### 発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアル  
10 キニレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれ、またアルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものが含まれる。分岐鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体(光学異性体)も含まれる。

- 15 一般式(I)および(I')中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>によって表わされるC1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式(I)および(I')中、R<sup>1</sup>およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるC1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、  
20 ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式(I)および(I')中、R<sup>1</sup>およびG基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるC1~8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロ  
25 ポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式(I)および(I')中、A、E<sup>1</sup>、E<sup>3</sup>によって表わされるC1~8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペン  
タメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれ

らの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、A、E<sup>1</sup> によって表わされる C<sub>2</sub>～8 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体基を表わす。

- 5 一般式 (I) および (I') 中、E<sup>1</sup> によって表わされる C<sub>2</sub>～8 アルキニレン基とは、エニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体基を表わす。

一般式 (I) および (I') 中、R<sup>1</sup> および G 基中の炭素環基およびヘテロ環基の置換基で表わされるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子

- 10 およびヨウ素原子である。

一般式 (I) および (I') 中、G によって表わされる炭素環基とは、C<sub>3</sub>～10 の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、C<sub>3</sub>～10 の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノ

15 ナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダ

20 タン (ジヒドロインデン)、ペルヒドロインデン、ビシクロペンタン、ビシクロヘキサン、ビシクロヘプタン ([2. 2. 1] ビシクロヘプタン)、ビシクロオク

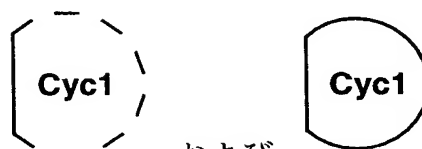
タン、ビシクロノナン、ビシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。

一般式 (I) および (I') 中、G によって表わされるヘテロ環基とは、1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の 5～15 員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄

25 原子を含む不飽和、一部または全部飽和の 5～15 員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、

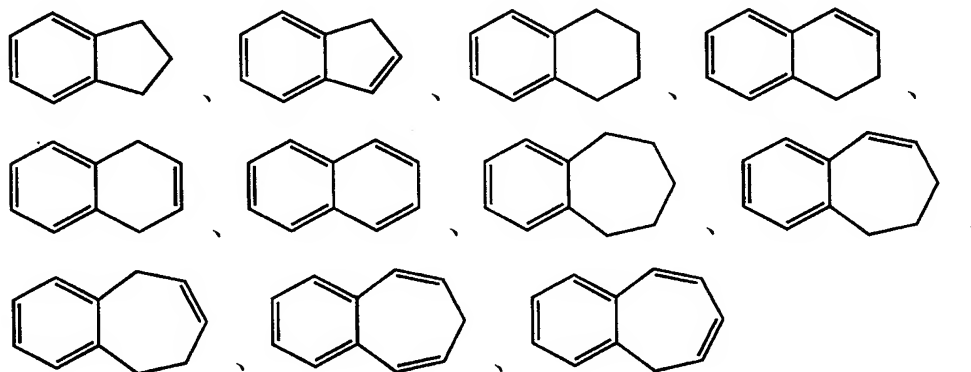
- ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、オキサテトラヒドロフラン、チアゾリジノン、チアゾリジ

ンジオン、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

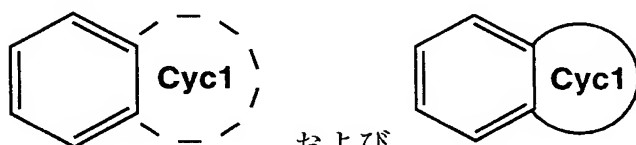


一般式 (I) および (I') 中、  
 される飽和、一部飽和または不飽和の 5～7 員の炭素環とは、ベンゼン環と縮合した以下に示す環を意味する。

5



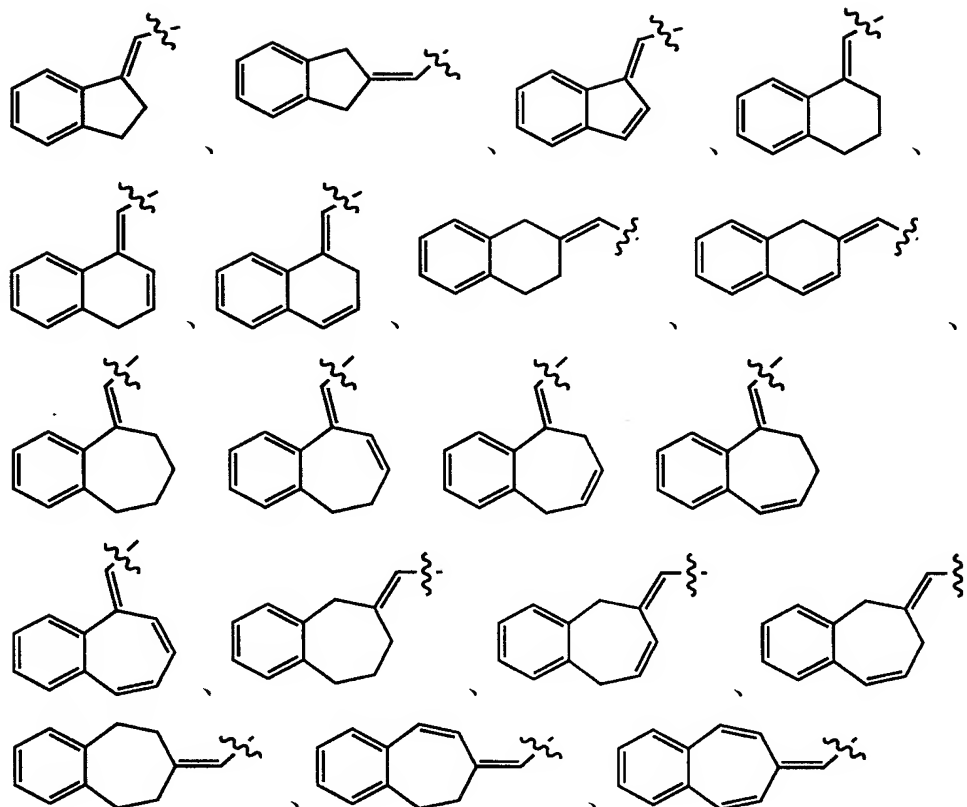
A が  $\text{—}=\text{—}$  基、 $\text{—}=\text{—}$  (C 1～8 アルキレン) ー基、  
 または  $\text{—}=\text{—}$  (C 2～8 アルケニレン) ー基を表わす時、A は



10

および

に、以下に示すように結合する。



- 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aとして好ましいのはC 3～7アルキレン基（前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—
- 5 基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、C 3～7アルケニレン基（前記C 3～7アルケニレンの1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または
- NR<sup>5</sup>—基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、または
- 10  $\text{—}\text{C}_n\text{—}$  (C 1～8アルキレン) —基（前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>7</sup>—基から選択される基によって置き換えられてもよい。）であり、より好ましくは、
- 1個の炭素原子が—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基によって置き換えられたC 3～7アルキレン基、または
- $\text{—}\text{C}_n\text{—}$  (C 1～5アルキレン) —基（前記C 1～5アルキレン基の1個の炭

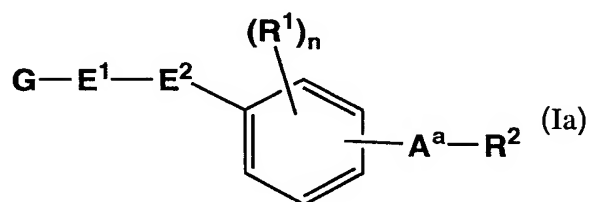
素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>7</sup>—基によって置き換えられている。)である。

一般式(I)で示される化合物のうち、R<sup>2</sup>として好ましいのは—COOR<sup>3</sup>基である。

- 5 一般式(I)で示される化合物のうち、E<sup>1</sup>として好ましいのはC<sub>1</sub>～8アルキレン基またはC<sub>2</sub>～8アルケニレン基であり、より好ましくはC<sub>1</sub>～8アルキレン基である。

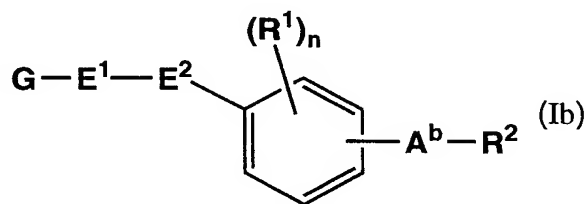
一般式(I)で示される化合物のうち、E<sup>2</sup>として好ましいのは—O—基または—S—基であり、より好ましいのは—O—基である。

- 10 一般式(I)で示される化合物のうち、E<sup>3</sup>として好ましいのは単結合である。  
一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(Ia)



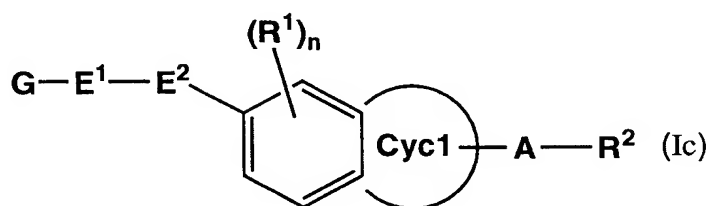
15

(式中、A<sup>a</sup>はC<sub>3</sub>～7アルキレン基またはC<sub>3</sub>～7アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、  
一般式(Ib)



20

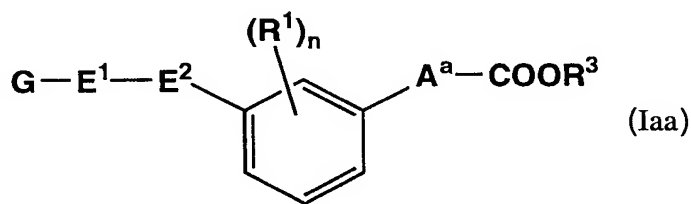
- (式中、 $A^b$ はC 3～7アルキレン基(前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基から選択される基によって置き換えられている。)、またはC 3～7アルケニレン基(前記C 3～7アルケニレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基から選択される基によって置き換えられている。))を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)、  
 5 一般式(I c)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

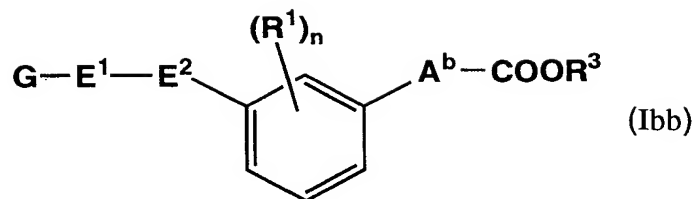
より、好ましい化合物として、一般式(I a a)



15

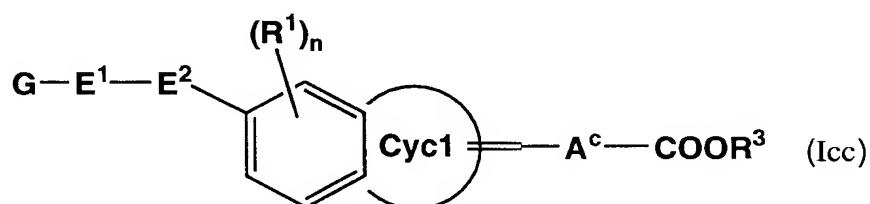
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、  
 一般式(I b b)





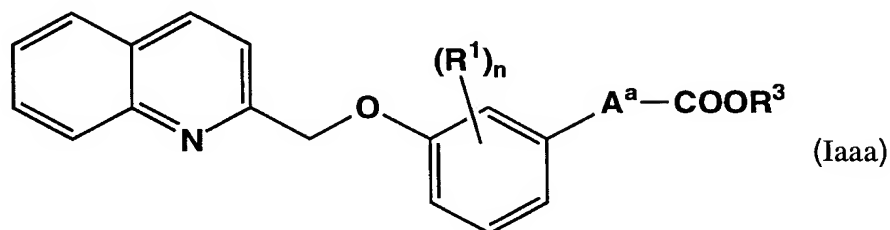
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I c c)

5



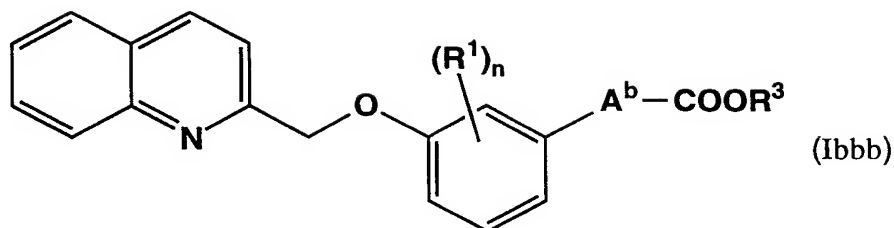
(式中、AᶜはC 1～5 アルキレン基 (前記C 1～5 アルキレン基の 1 個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO₂-基、-O-基または-NR⁶-基から  
10 選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

さらに好ましい化合物として、一般式 (I a a a)



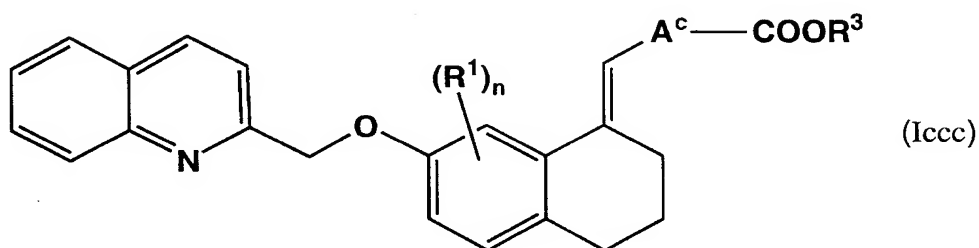
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I b b b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

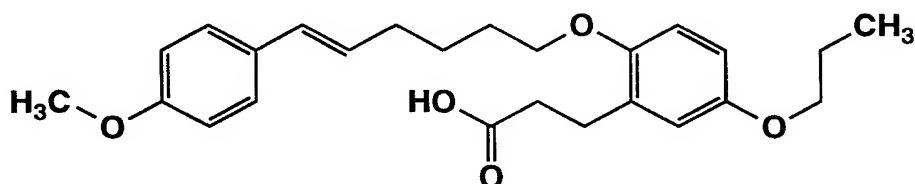
5 一般式 (I c c c)



10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物が挙げられる。

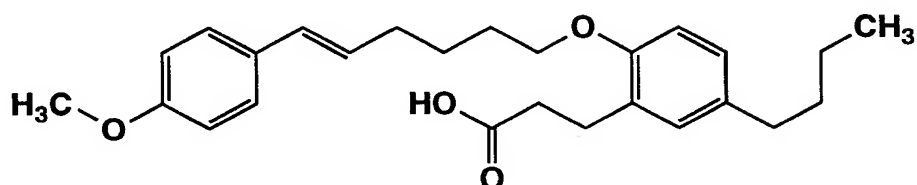
具体的な化合物としては、以下に示した 1 ~ 10 の化合物、表 1 ~ 表 13 の化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物、および後記実施例に記載した化合物が挙げられる。

15 化合物 1 : 3 - ( 1 - ( ( 5 E ) - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) ヘキサ - 5 - エニル ) オキシ - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル ) プロピオン酸 ( 特開平 3-261752 号明細書、実施例 2 1 記載化合物 )



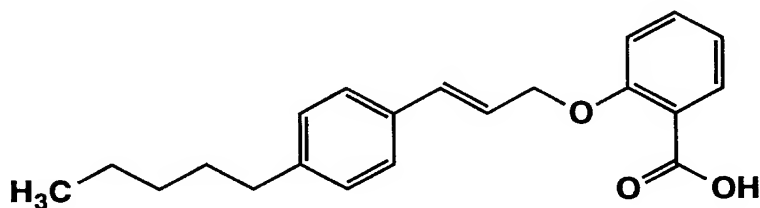
化合物 2 : 3 - ( 1 - ( ( 5 E ) - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) ヘキサ - 5 - エニル ) オキシ - 4 - ブチルベンゼン - 2 - イル ) プロピオン酸 ( 特開平 3 - 261752 号明細書、実施例 2 6 記載化合物 )

5



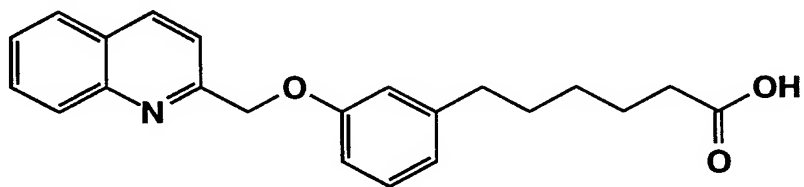
化合物 3 : 2 - ( 4 - ペンチルシンナミルオキシ ) 安息香酸 ( 特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物 )

10



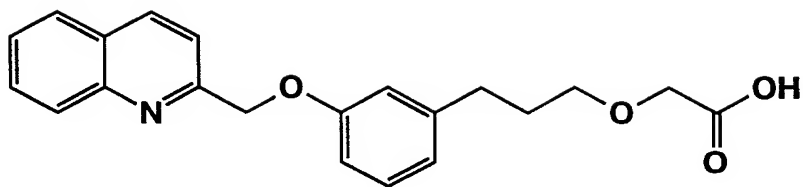
化合物 4 : 6 - ( 3 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ) ヘキサン酸 ( 後記実施例 3 において製造された化合物 )

15



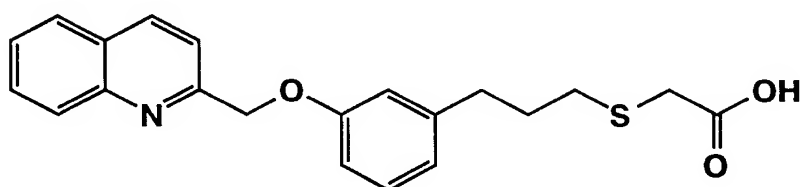
化合物 5 : 2 - ( 3 - ( 3 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ) プロポキシ ) 酢酸 ( 後記実施例 3 ( 1 7 ) において製造された化合物 )

20

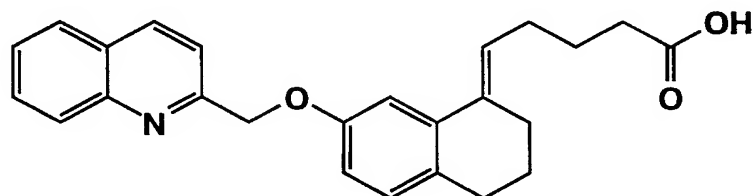


化合物 6：2－（3－（3－（キノリン－2－イルメトキシ）フェニル）プロ  
ピルチオ）酢酸（後記実施例 3（23）において製造された化合物）

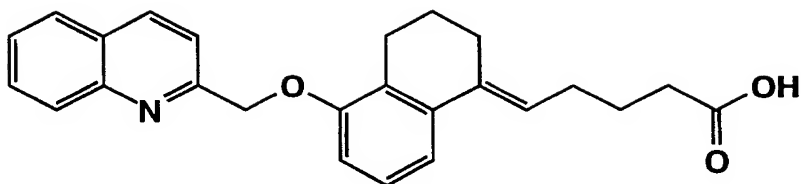
5



化合物 7：（5 E）－5－（7－（キノリン－2－イルメトキシ）－1，2，  
3，4－テトラヒドロ－1－ナフチリデン）ペンタン酸（後記実施例 14 に  
10 いて製造された化合物）

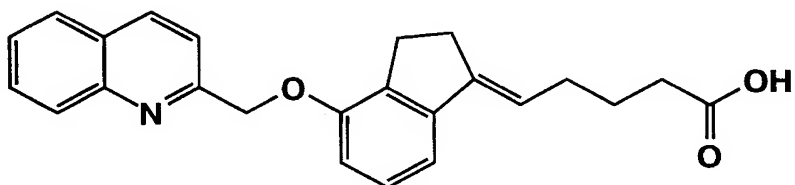


化合物 8：（5 E）－5－（5－（キノリン－2－イルメトキシ）－1，2，  
15 3，4－テトラヒドロ－1－ナフチリデン）ペンタン酸（後記実施例 14（1）  
において製造された化合物）

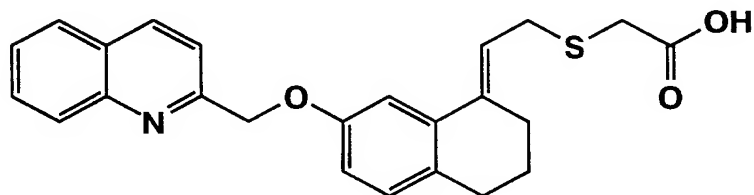


化合物 9：(5 E)－5－(4－(キノリン－2－イルメトキシ) 1－インデリデン) ペンタン酸 (後記実施例 1 4 (2) において製造された化合物)

5

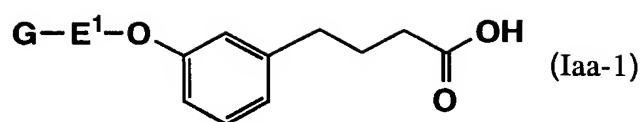


化合物 1 0：2－((2 E)－2－(7－(キノリン－2－イルメトキシ)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－1－ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸 (後記  
10 実施例 2 0 (3) において製造された化合物)



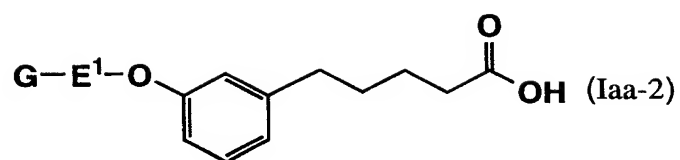
以下の表 1～表 1 3 中、Me はメチル基、i-Bu は i-ブチル基、n-Bu  
15 は n-ブチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1



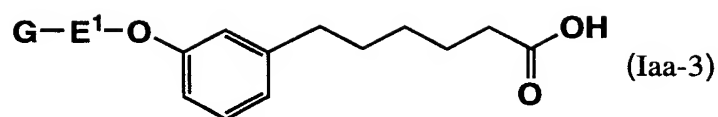
No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 2



No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 3



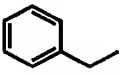
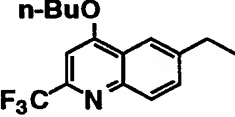
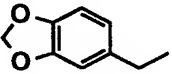
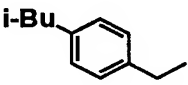
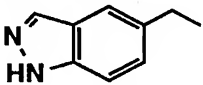
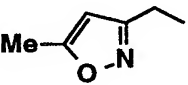
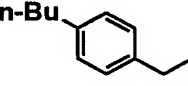
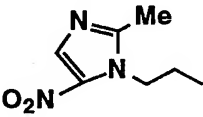
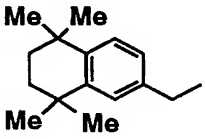
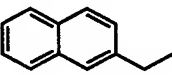
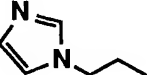
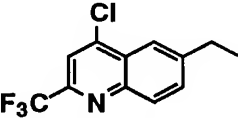
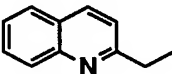
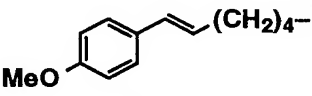
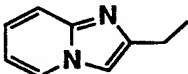
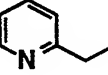
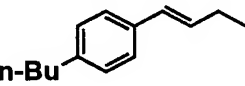
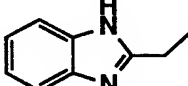
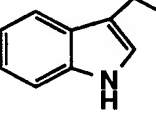
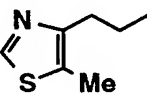
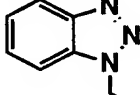
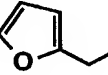
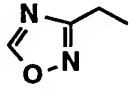
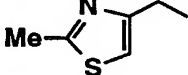
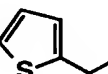
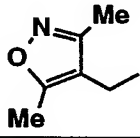
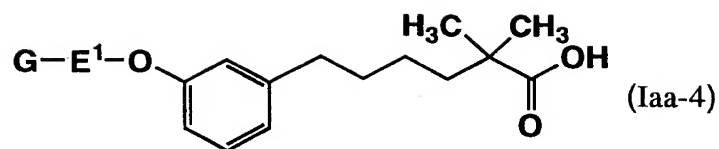
No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		17		26	
9				27	

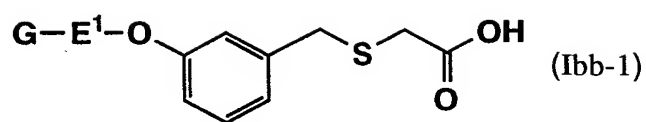


表 4



No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 5



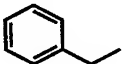
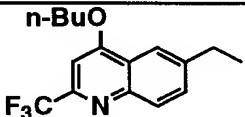
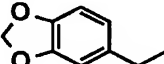
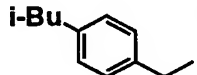
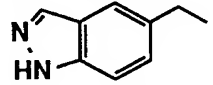
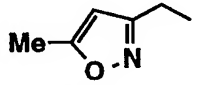
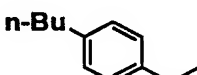
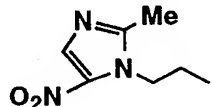
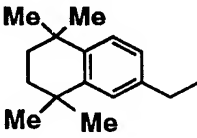
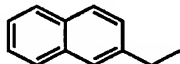
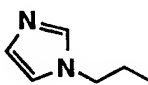
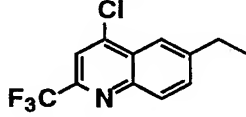
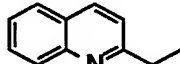
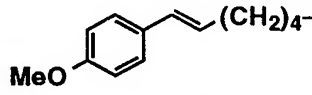
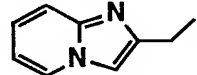
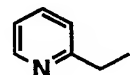
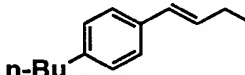
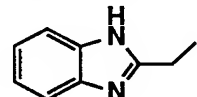
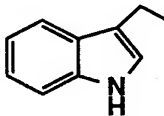
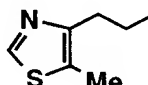
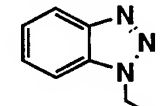
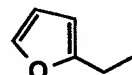
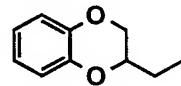
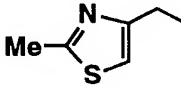
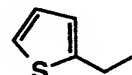
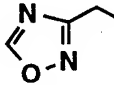
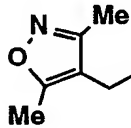
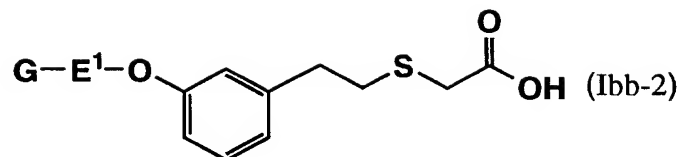
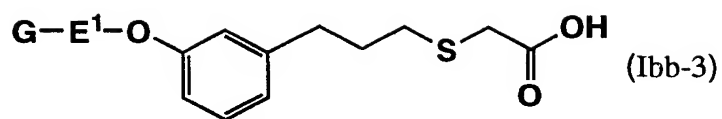
No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 6



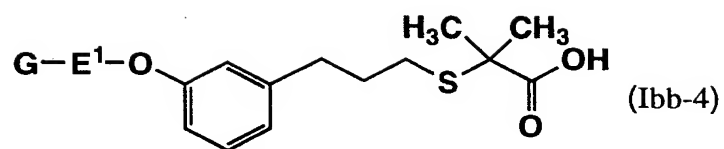
No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 7



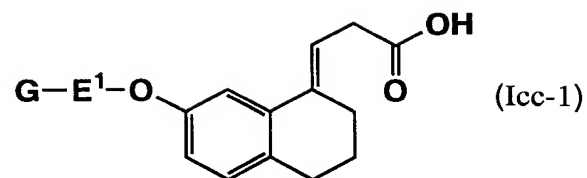
No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 8



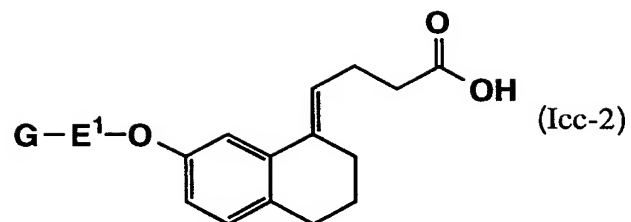
No.	G-E¹-	No.	G-E¹-	No.	G-E¹-
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 9



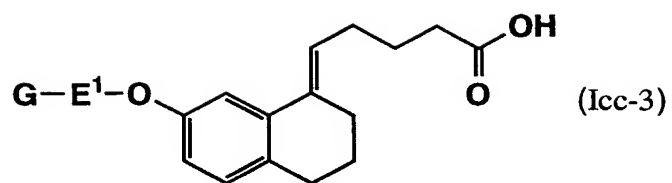
No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

表 1 0



No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -	No.	G-E <sup>1</sup> -
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

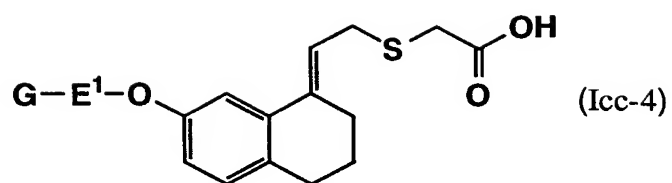
表 1 1



No.	G-E¹-	No.	G-E¹-	No.	G-E¹-
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

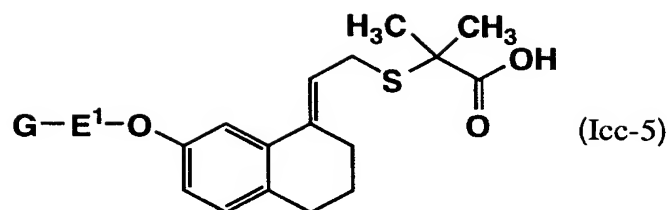


表 1 2



No.	G-E¹-	No.	G-E¹-	No.	G-E¹-
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

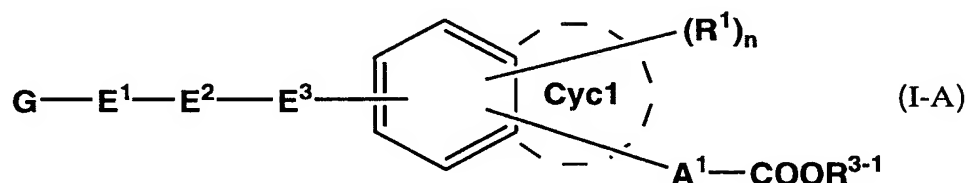
表 1 3



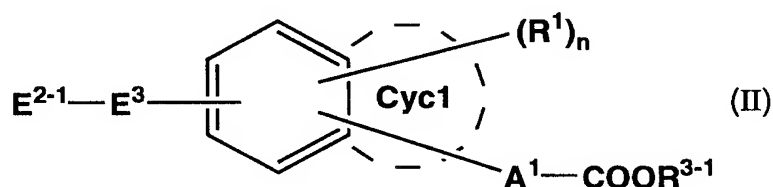
No.	G-E¹-	No.	G-E¹-	No.	G-E¹-
1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		18		26	
9		17		27	

## [本発明化合物の製造方法]

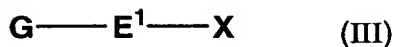
- (a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $R^2$  基が  $-COOR^{3-1}$  基（基中、 $R^{3-1}$  は C 1 ～ 4 アルキル基を表わす。）を表わし、A が単結合、C 1 ～ 8 アルキレン基、または C 2 ～ 8 アルケニレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-A)



- (式中、 $R^{3-1}$  は C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、 $A^1$  は単結合、C 1 ～ 8 アルキレン基（前記 C 1 ～ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基または  $-NR^4-$  基から選択される基によって置き換えられてもよい。）、または C 2 ～ 8 アルケニレン基（前記 C 2 ～ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基または  $-NR^5-$  基から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される本発明化合物は、一般式 (II)

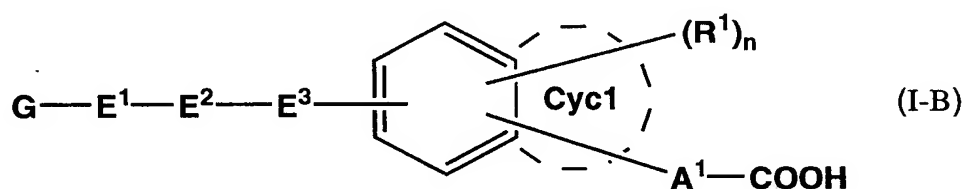


- (式中、 $E^{2-1}$  は  $-SH$  基、 $-OH$  基、または  $-NHR^8$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式 (III)



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 5 この反応は、一般式(II)で示される化合物の $\text{E}^{2-1}$ が $-\text{SH}$ 基または $-\text{OH}$ 基である場合には、不活性有機溶媒(テトロヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスファアミド(HMPA)等)中、塩基(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、ヨウ化ナトリウム、炭酸セシウム等)の存在下、 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で行なわれる。一般式(II)で示される化合物の $\text{E}^{2-1}$ が $-\text{NHR}^6$ 基である場合には、上記のような不活性有機溶媒中、または無溶媒で必要によりトリエチルアミン等の3級アミンの存在下、 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で行なわれる。
- 10 (b)一般式(I)で示される本発明化合物のうち、 $\text{R}^2$ が $-\text{COOH}$ 基を表わし、Aが単結合、 $\text{C}1 \sim 8$ アルキレン基、または $\text{C}2 \sim 8$ アルケニレン基を表わす化合物、すなわち一般式(I-B)



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(I-A)で示される化合物を、エステルを酸に変換する反応(ケン化反応)に付すことにより製造することができる。

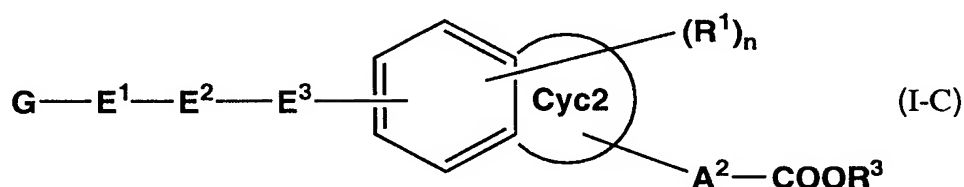
前記ケン化反応は公知であり、例えば、

- 25 (1) 水と混和しうる有機溶媒(THF、ジオキサン、エタノール、メタノー

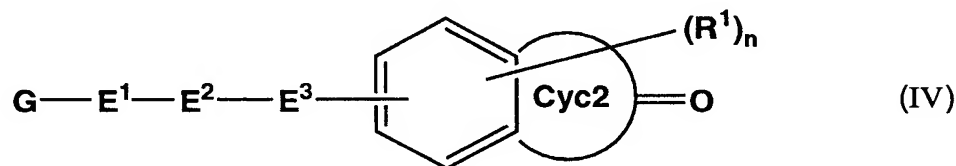
ル等) またはそれらの混合溶媒中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) の水溶液を用いるか、

(2) アルカノール (メタノール、エタノール等) 中、上記のアルカリを用いて無水条件で行なわれる。これらの反応は通常  $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$  の温度で行なわれる。

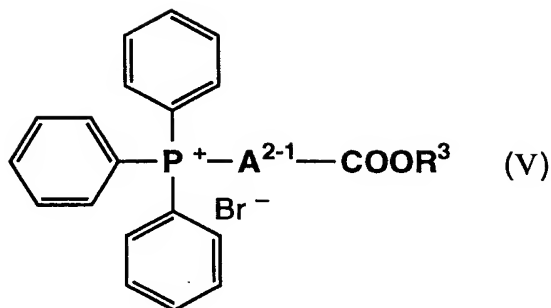
(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、  
A が  $\text{—}\text{—}\text{—}$  基、 および  $\text{—}\text{—}\text{—}$  (C1~8アルキレン) -基 を  
表わし、 $\text{R}^2$  が  $\text{COOR}^3$  基を表わし、Cyc1環が飽和または一部飽和の炭素  
環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-C)



(式中、Cyc2環は飽和または一部飽和の炭素環を表わし、  
A²は  $\text{—}\text{—}\text{—}$  基、 または  $\text{—}\text{—}\text{—}$  (C1~8アルキレン) -基  
を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (IV)

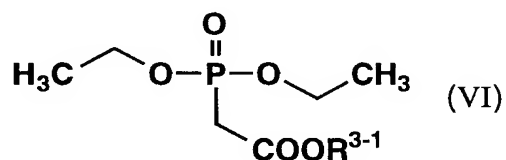


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)  
で示される化合物と一般式 (V)



(式中、 $\text{A}^{2-1}$ はC 2～8アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させるか、または一般式 (VI)

5



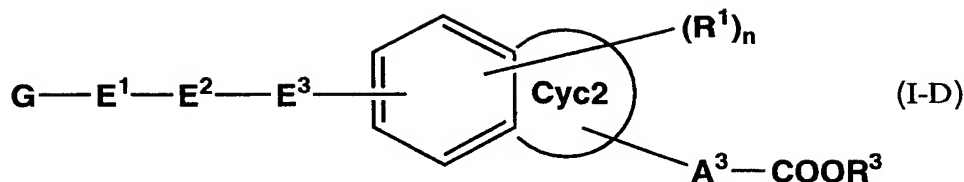
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

- 10 前記反応はウィティッヒ (Wittig) 反応またはホーナー・エモンス (Horner-Emmons) 反応として公知であり、例えば、不活性溶媒 (エーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン等) 中、塩基 (水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等) を用いて、0～80℃で反応させることにより行なうことができる。また、必要に応じて
- 15 得られた化合物を前記のケン化反応に付すことにより、一般式 (I-C) で示される化合物を製造することができる。

(d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、

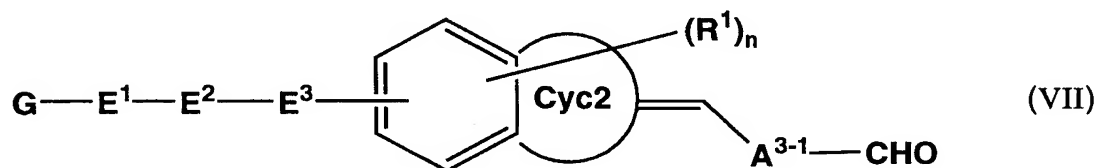
Aが  $\text{—CH=CH—}$  (C 2～8アルケニレン) 基を表わし、 $\text{R}^2$ が  $\text{COOR}^3$  基を表わし、Cyc 1環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち

- 20 一般式 (I-D)



(式中、 $A^3$ は  $\text{—}=\text{—}$  (C 2～8 アルケニレン) ー基 を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (VII)

5

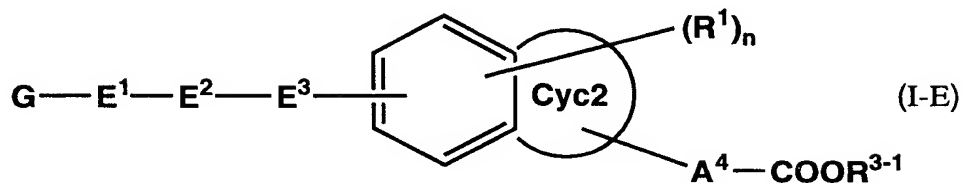


(式中、 $A^{3-1}$ は単結合またはC 1～6 アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (V) で示される化合物または一般式 (VI) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

この反応は前記のウィティッヒ (Wittig) 反応またはホーナー・エモンス (Horner-Emmons) 反応と同様に行なうことができる。また、必要に応じて得られた化合物を前記のケン化反応に付すことにより、一般式 (I-D) で示される化合物を製造することができる。

(e) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、  
 $A$ が  $\text{—}=\text{—}$  (C 1～8 アルキレン) ー基 (基中、C 1～8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{—S—}$  基、 $\text{—O—}$  基または  $\text{—NR}^6$  ー基から選択される基によって置き換えられている。)、または  
 $\text{—}=\text{—}$  (C 2～8 アルケニレン) ー基 (基中、C 2～8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{—S—}$  基、 $\text{—O—}$  基または  $\text{—NR}^7$  ー基から選択される基によって置き換えられている。) を表わし、 $R^2$ が  $\text{COOR}^{3-1}$  基を表わし、

Cyc1 環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-E)

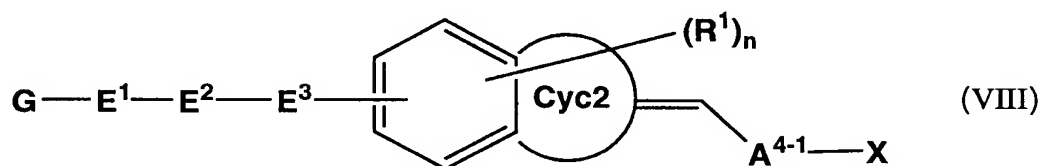


5

(式中、A<sup>4</sup>は  $\text{---}(\text{C}1\sim8\text{アルキレン})\text{---}$  基 (基中、C1~8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-O-基または-NR<sup>6</sup>-基から選択される基によって置き換えられている。)、または

10

$\text{---}(\text{C}2\sim8\text{アルケニレン})\text{---}$  基 (基中、C2~8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-O-基または-NR<sup>7</sup>-基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (VIII)



15

(式中、A<sup>4-1</sup>はC1~7アルキレン基またはC2~7アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (IX)



20

(式中、A<sup>4-2</sup>は-SH基、-OH基、または-NHR<sup>4</sup>基を表わし、A<sup>4-3</sup>はC1~7アルキレン基またはC2~7アルケニレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製

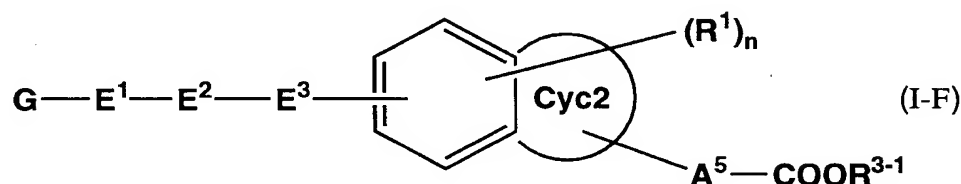


造することができる。

この反応は、前記の一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

(f) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、

- 5 Aが  $\text{---}(\text{C } 1 \sim 8 \text{ アルキレン})\text{---}$  基 (基中、C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---SO---}$  基、または  $\text{---SO}_2\text{---}$  基から選択される基によって置き換えられている。)、または
- $\text{---}(\text{C } 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})\text{---}$  基 (基中、C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---SO---}$  基または  $\text{---SO}_2\text{---}$  基から選択される基によって置き
- 10 換えられている。) を表わし、 $\text{R}^2$  が  $\text{COOR}^{3-1}$  基を表わし、Cyc 1 環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-F)

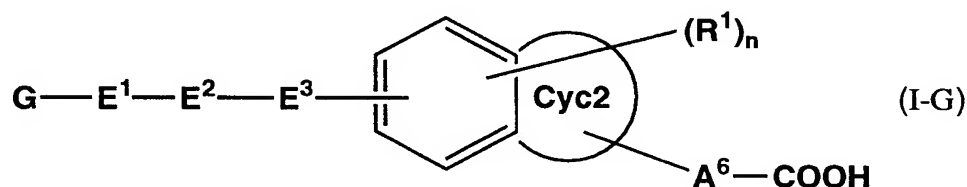


- 15 (式中、 $\text{A}^5$ は  $\text{---}(\text{C } 1 \sim 8 \text{ アルキレン})\text{---}$  基 (基中、C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---SO---}$  基、または  $\text{---SO}_2\text{---}$  基から選択される基によって置き換えられている。)、または
- $\text{---}(\text{C } 2 \sim 8 \text{ アルケニレン})\text{---}$  基 (基中、C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---SO---}$  基または  $\text{---SO}_2\text{---}$  基から選択される基によって置き
- 20 換えられている。) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (I-E) で示される化合物の  $\text{A}^4$  基中に  $\text{---S---}$  基が存在する化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。
- 前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合
- には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、
- 25 t-ブチルアルコール等) 中、1 当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナト

リウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸（*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等の存在下、数分間、 $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、*t*-ブチルアルコール等）中で、過剰の酸化剤（過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸（*m*-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等）の存在下、数時間、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

- 10 (g) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、  
 Aが  $\text{---}(\text{C}1 \sim 8 \text{ アルキレン})\text{---}$  基（基中、C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---S---}$  基、 $\text{---SO---}$  基、 $\text{---SO}_2\text{---}$  基、 $\text{---O---}$  基また  $\text{---NR}^6\text{---}$  基から選択される基によって置き換えられている。）、または  
 15  $\text{---}(\text{C}2 \sim 8 \text{ アルケニレン})\text{---}$  基（基中、C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---S---}$  基、 $\text{---SO---}$  基、 $\text{---SO}_2\text{---}$  基、 $\text{---O---}$  基または  $\text{---NR}^7\text{---}$  基から選択される基によって置き換えられている。）を表わし、 $\text{R}^2$  が  $\text{COOH}$  基を表わし、Cyc 1 環が飽和または一部飽和の炭素環を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)



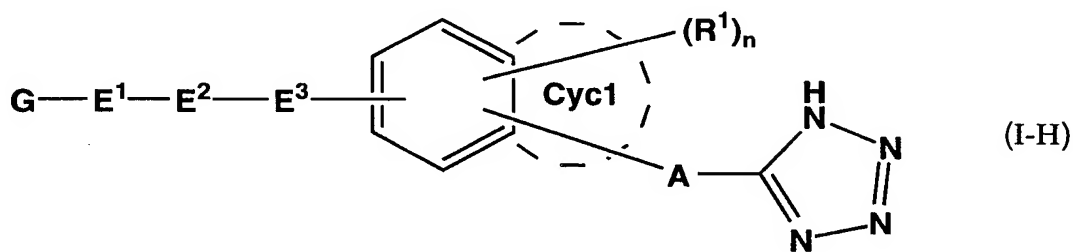
- (式中、 $\text{A}^6$ は  $\text{---}(\text{C}1 \sim 8 \text{ アルキレン})\text{---}$  基（基中、C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $\text{---S---}$  基、 $\text{---SO---}$  基、 $\text{---SO}_2\text{---}$  基、 $\text{---O---}$  基または  $\text{---NR}^6\text{---}$  基から選択される基によって置き換えられている。）、または  
 25  $\text{---}(\text{C}2 \sim 8 \text{ アルケニレン})\text{---}$  基（基中、C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1

- 個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>7</sup>—基から選択される基によって置き換えられている。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (I-E) で示される化合物または一般式 (I-F) で示される化合物を、エステルを酸に変換する反応 (ケン化反応) に付すことにより製造することができる。

この反応は前記ケン化反応と同様の方法で行なうことができる。

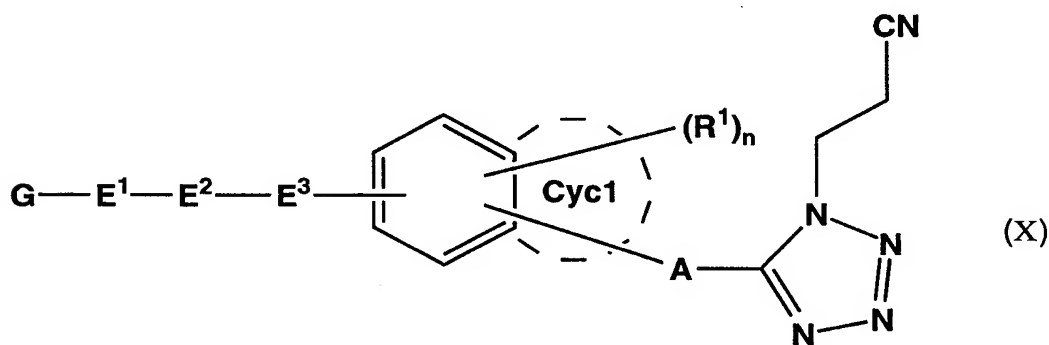
- (h) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、R<sup>2</sup> が 1H-テトラゾール-5-イル基である化合物、すなわち、一般式 (I-H)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (X)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルカリで処理することにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば、水と混和しうる不活性有機溶媒（メタノール、エタノール、ジオキサン等）中、アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の水溶液を用いて、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- 5 一般式 (II) で示される化合物は公知化合物であるか、公知の方法、または特開昭 60-142936 号および特開平 3-261752 号明細書記載の方法またはそれらに準じて製造することができる。

例えば、一般式 (II) で示される化合物は、以下の反応工程式 1 から反応工程式 6 によって示される方法で製造することができる。

- 10 一般式 (IV)、(VII) および (VIII) で示される化合物は、公知化合物であるか、または公知の方法により製造することができ、例えば、反応工程式 7 によって示される方法で製造することができる。

一般式 (X) で示される化合物も、公知の方法または以下の反応工程式 8 によって示される方法により製造することができる。

- 15 各反応工程式中の略語は以下の意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

$E^{2-2}$  は保護された  $-SH$  基、 $-OH$  基、または  $-NHR^6$  基を表わし、

$p$  は  $1 \sim 6$  を表わし、 $q$  は  $0 \sim 5$  を表わすが、 $p + q$  は 6 以下であり、

$J^1$  は  $-S-$  基、 $-O-$  基、または  $-NR^6-$  基を表わし、

- 20  $J^2$  は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基、または  $-NR^6-$  基を表わし、

$A^{1-1}$  は  $C^1 \sim 6$  アルキレン基、または  $C^2 \sim 6$  アルケニレン基を表わし、

$R^9$  は  $-SH$  基、 $-OH$  基、または  $-NHR^6$  基を表わし、

$A^{1-2}$  は  $C^1 \sim 7$  アルキレン基、または  $C^2 \sim 7$  アルケニレン基を表わし、

- 25  $r$  は  $0 \sim 3$  を表わし、 $s$  は  $1 \sim 3$  を表わすが、 $r + s$  は 3 以下である。

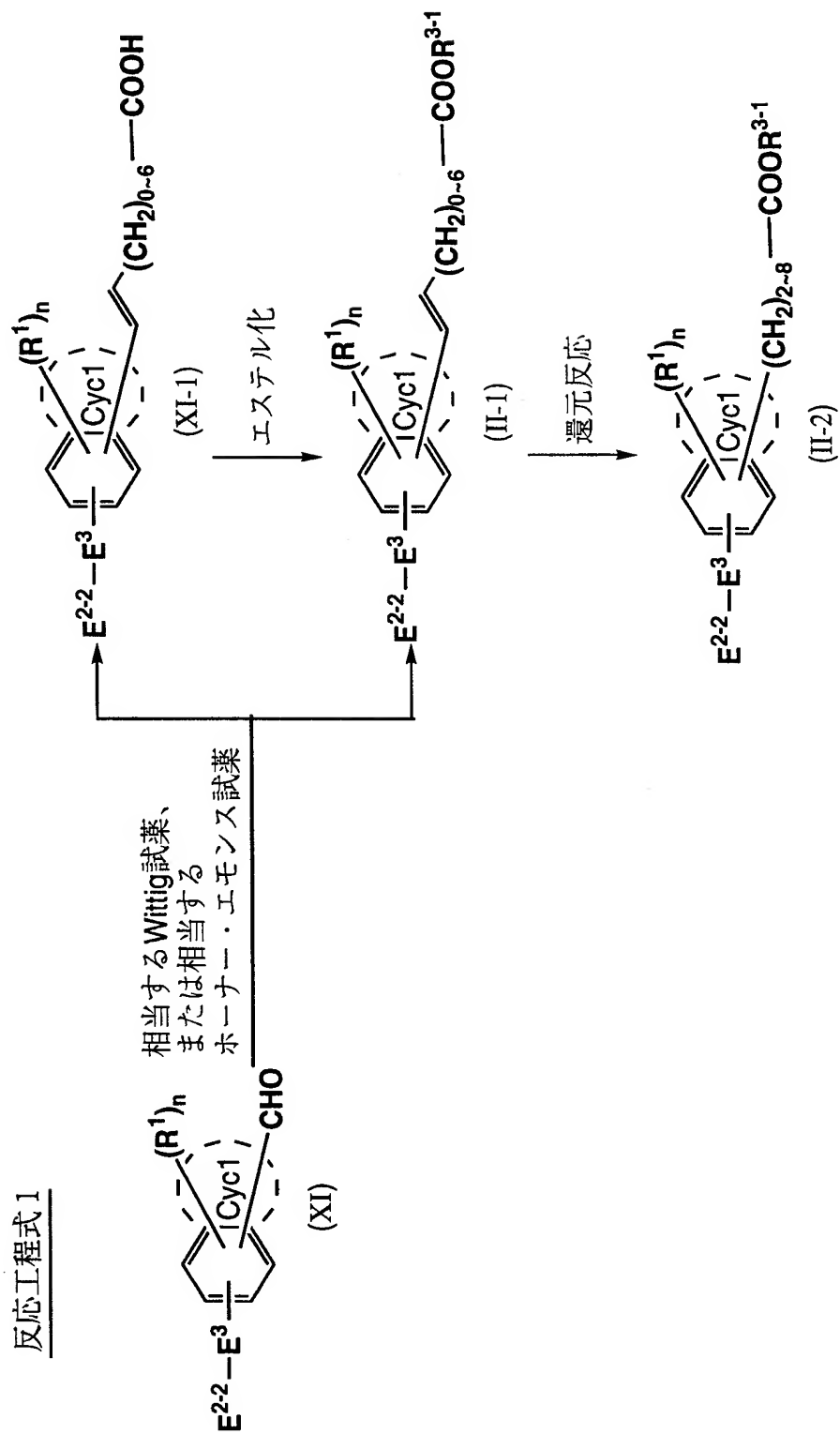
一般式 (II-4) および (II-4-1) において、 $(CH_2)_{1 \sim 6}$  および  $A^{1-1}$  によって表わされる炭素数の合計は 7 以下である。

一般式 (II-6) および (II-4-1) において、 $(CH_2)_r$ 、 $(CH_2)_s$  および  $A^3$  によって表わされる炭素数の合計は 5 以下である。

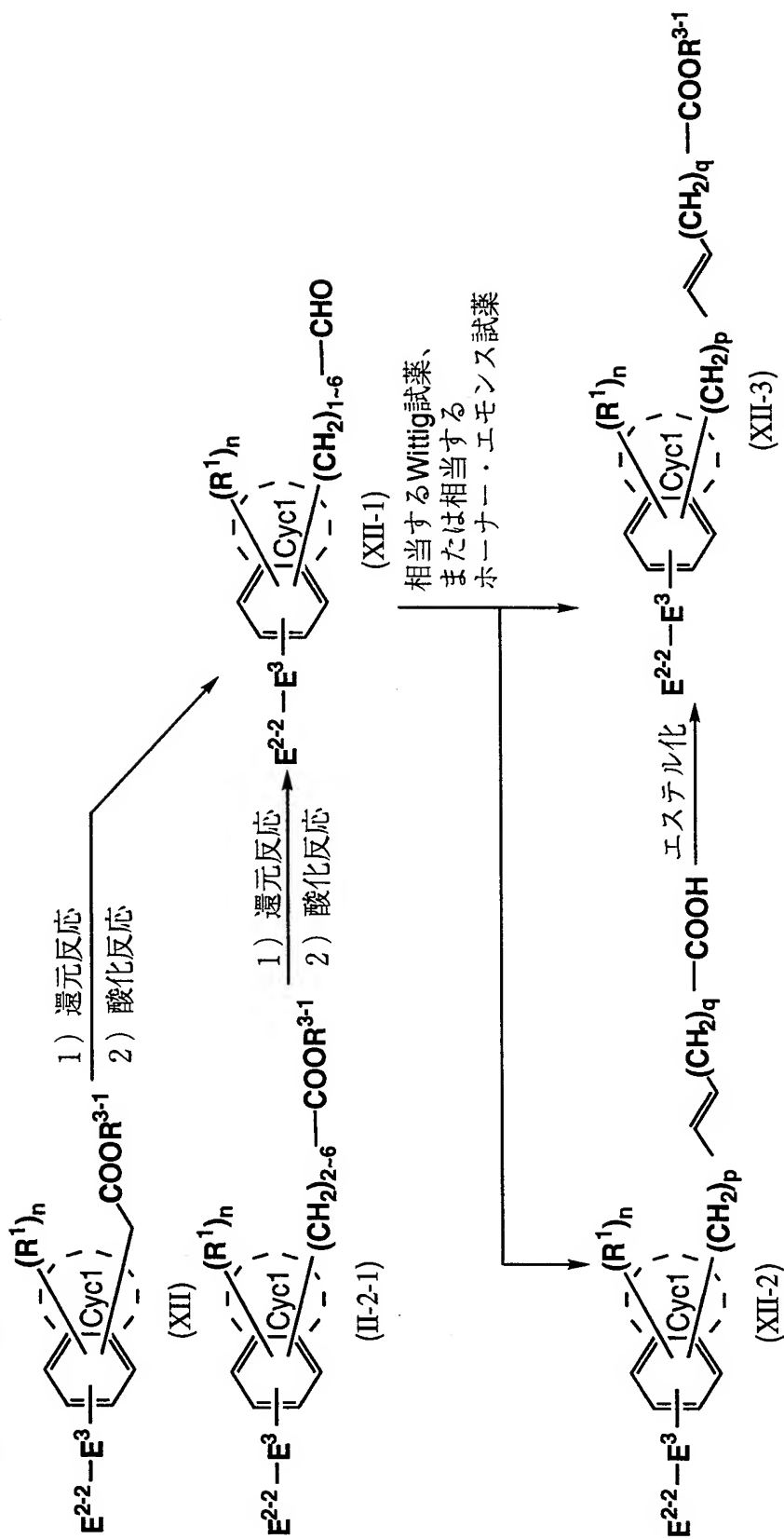
$TMSN_3$  はトリメチルシリルアジドを表わし、 $EDC \cdot HCl$  は 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩を表わし、

- 5  $Et_3N$  はトリエチルアミンを表わし、 $HOBt$  は 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを表わす。

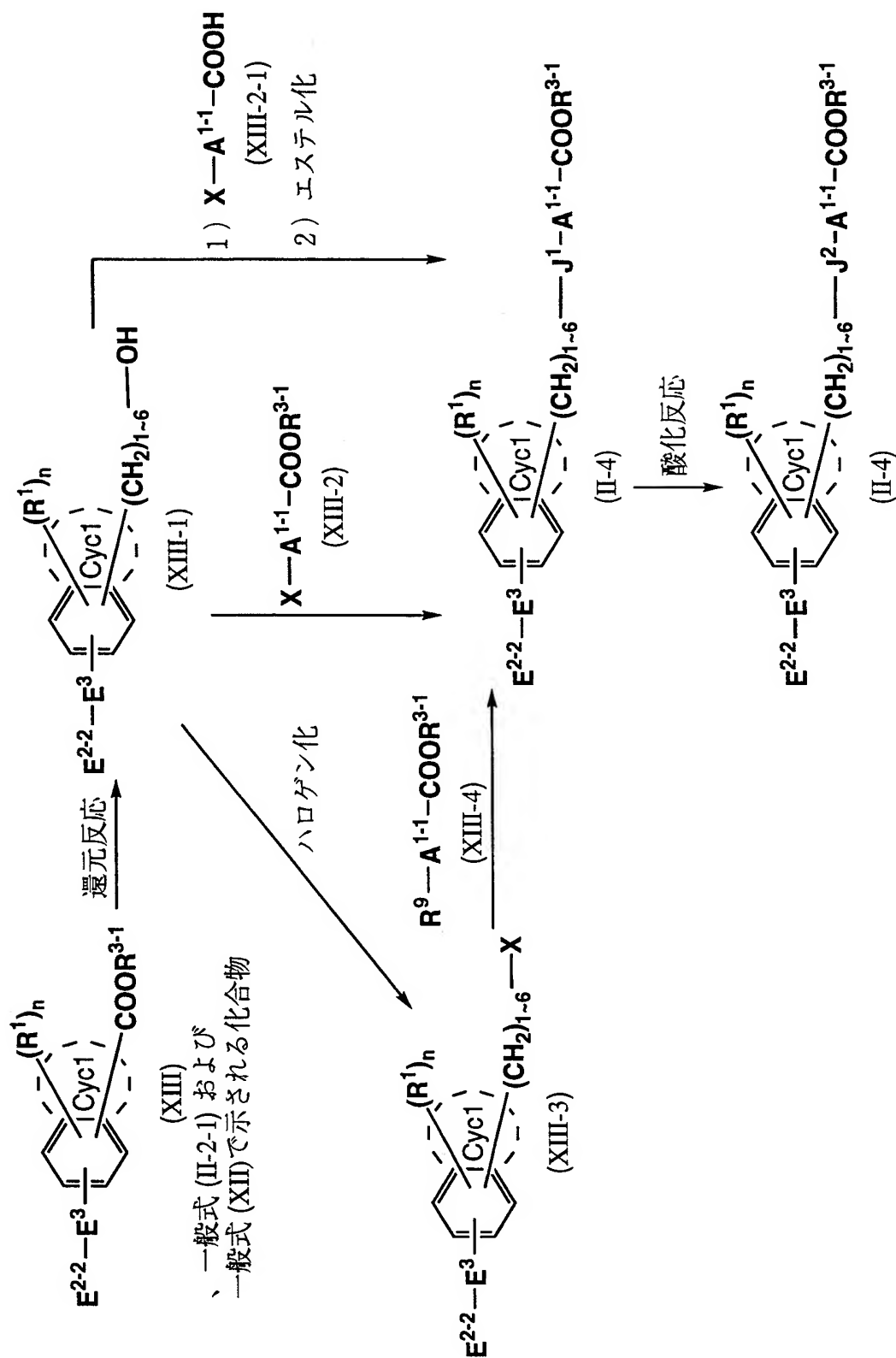
反応工程式 1



## 反応工程 2

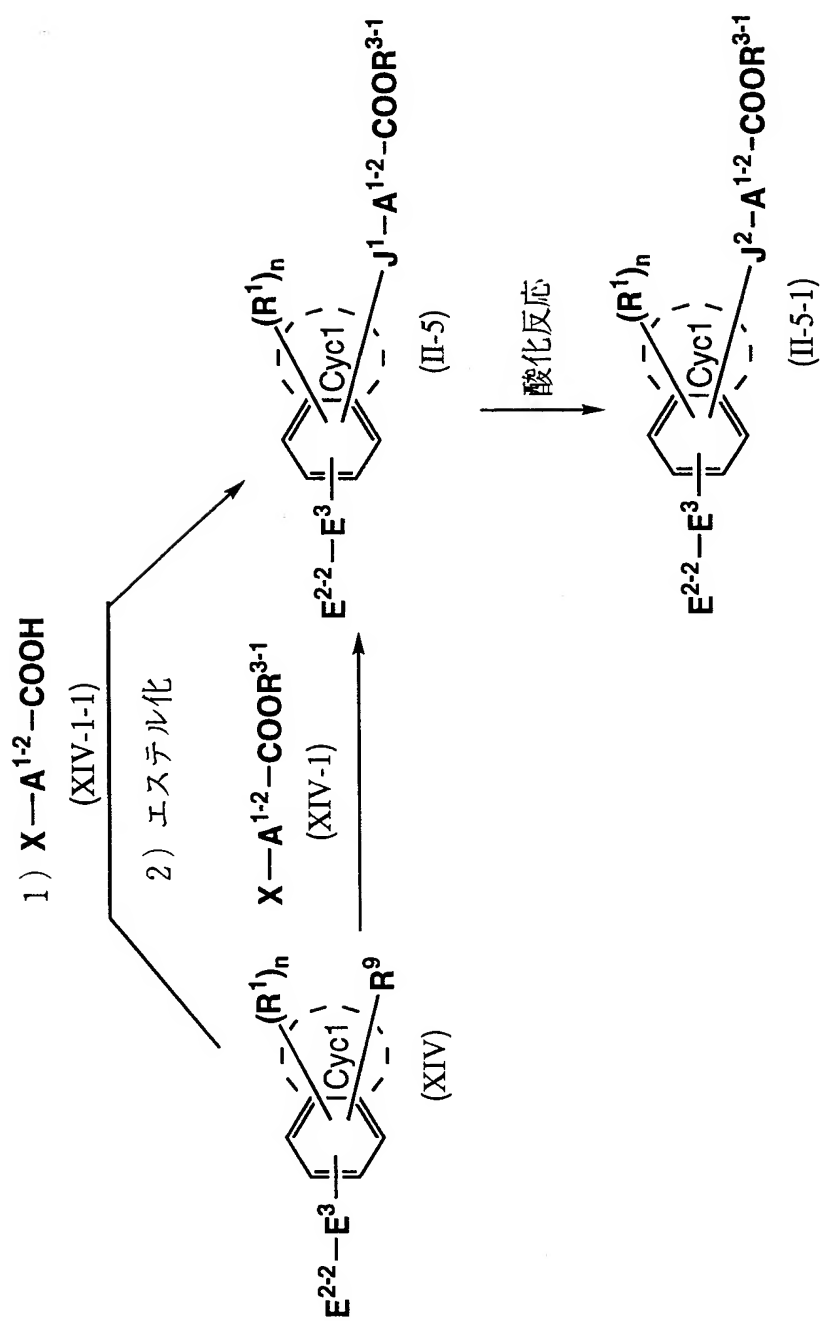


反応工程式 3





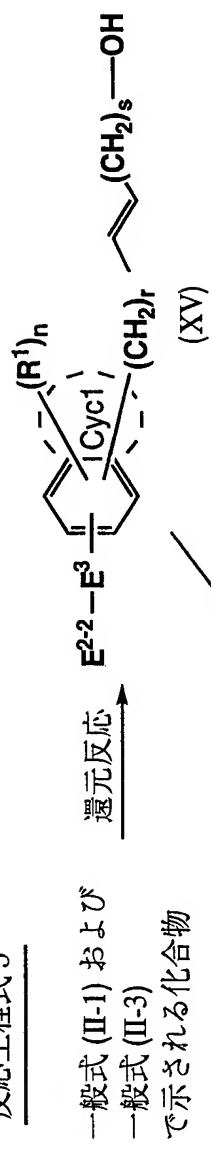
反応工程式 4



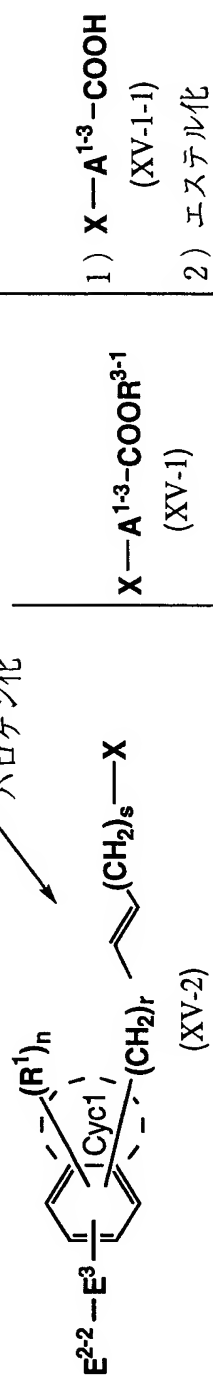
# 反応工程式 5

一般式 (II-1) および  
一般式 (II-3)  
で示される化合物

還元反応



ハロゲン化



(XV-2)

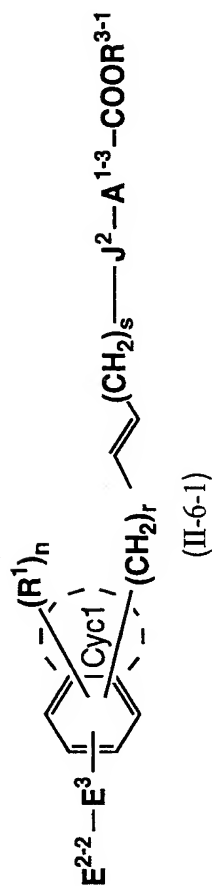


(XV-3)



(II-6)

酸化反応

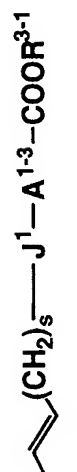


(II-6-1)

1)  $\text{X}-\text{A}^{1-3}-\text{COOH}$   
(XV-1-1)

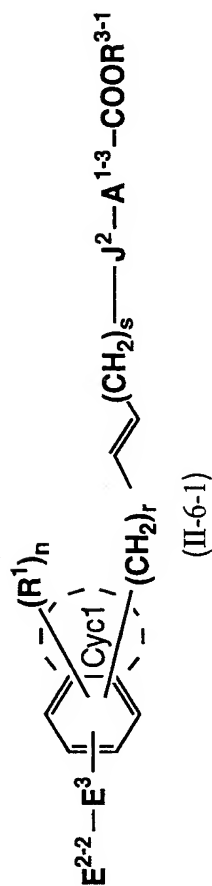
2) エステル化

$\text{X}-\text{A}^{1-3}-\text{COOR}^{3-1}$   
(XV-1)



(II-6)

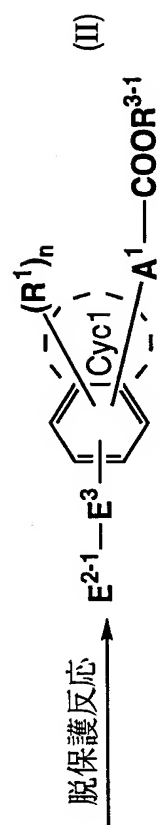
酸化反応



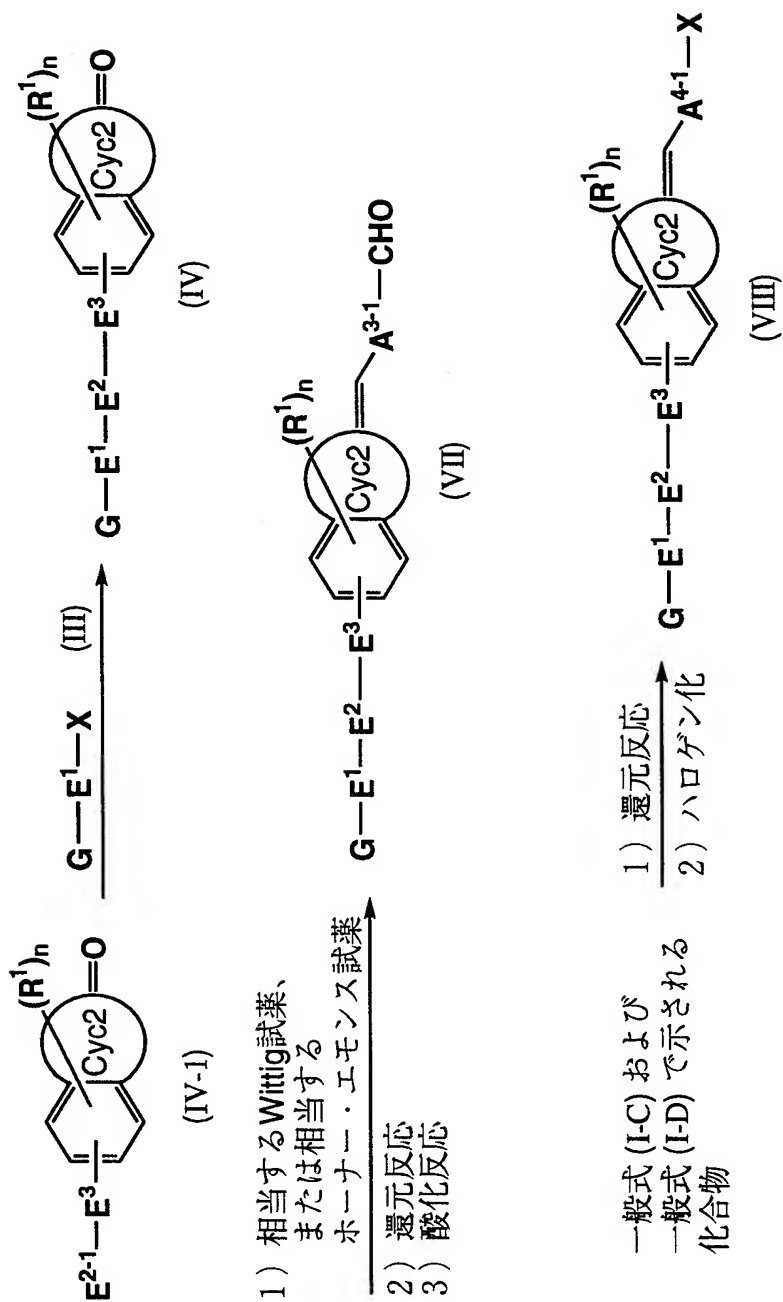
(II-6-1)

# 反応工程式 6

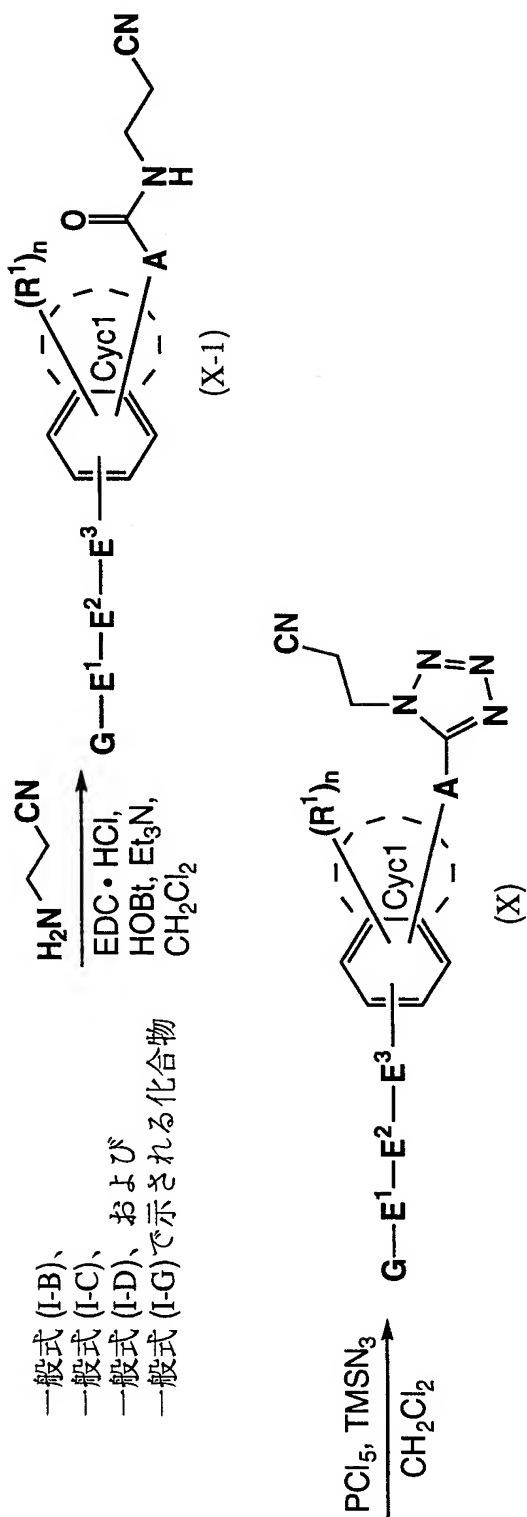
一般式 (II-1)、一般式 (II-2)、  
 一般式 (II-3)、一般式 (II-4)、  
 一般式 (II-4-1)、一般式 (II-5)、  
 一般式 (II-5-1)、一般式 (II-6)、  
 一般式 (II-6-1)、一般式 (XII)  
 および一般式 (XIII) で  
 示される化合物



反応工程 7



# 反応工程式 8



一般式 (III)、一般式 (V)、一般式 (VI)、一般式 (IX)、一般式 (XI)、一般式 (XII)、一般式 (XIII)、一般式 (XIV) および一般式 (IV-1) で示される化合物はそれ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

5 各反応工程式中の反応は全て公知の方法により行なうことができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた  
10 高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本明細書に記載した化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩は、非毒性でかつ水溶性であるものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリ  
15 ウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジ  
20 ン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、  
25 フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

本明細書に記載した本発明化合物またはその非毒性の塩は、公知の方法によ

り水和物に変換されることもある。

### [薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物が P P A R 受容体制御活性を有することは以下の実験で証明された。

#### P P A R $\alpha$ アゴニスト活性および P P A R $\gamma$ アゴニスト活性の測定

1) ヒト P P A R  $\alpha$  または  $\gamma$  受容体を用いたルシフェラーゼアッセイの材料の調製

全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、また酵母 One-ハイブリッド、または Two-ハイブリッドシステムで常法となっている手法を活用した。

チミジンキナーゼ (TK) プロモーター支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクターとして、PicaGene Basic Vector 2 (商品名, 東洋インキ社, カタログ No. 309-04821) からルシフェラーゼ構造遺伝子を切り出し、TK プロモーターをもつ pTK $\beta$  (クロンテック社, カタログ No. 6179-1) から必要最小のプロモーター活性として TK プロモーター (-105/+51) 支配下のルシフェラーゼ遺伝子発現ベクター pTK-Luc. を作成した。TK プロモーター上流に酵母の基本転写因子である Gal4 蛋白の応答配列、UAS を 4 回繰り返したエンハンサー配列を挿入し、4 $\times$ UAS-TK-Luc. を構築し、レポーター遺伝子とした。以下に用いたエンハンサー配列 (配列番号 1) を示す。

20

配列番号 1 : Gal4 蛋白応答配列を繰り返したエンハンサー配列

5'-T(CGACGGAGTACTGTCCTCCG) $\times$ 4 AGCT-3'

酵母 Gal4 蛋白の DNA 結合領域のカルボキシル末端に核内受容体ヒト P P A R  $\alpha$  または  $\gamma$  受容体のリガンド結合領域を融合させたキメラ受容体蛋白を発現するベクターを以下のように作成した。すなわち、PicaGene Basic Vector 2 (商品名, 東洋インキ社, カタログ No. 309-04821) を基本発現ベクターとして

25

プロモーター・エンハンサー領域はそのままに、構造遺伝子をキメラ受容体蛋白のそれに交換した。

G a l 4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列をコードするDNA下流にヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域  
5 をコードするDNAがフレームが合うように融合して、PicaGene Basic Vector 2 のプロモーター・エンハンサー領域下流に挿入した。この際、発現したキメラ蛋白が核内に局在すべく、ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域のアミノ末端にはSV40 T-antigen 由来の核移行シグナル、A l a P r o L y s L y s L y s A r g L y s V a l G l y (配列番号2)を配し、一方、カルボキシ末端には発現蛋白質の検出用にエピトープタグシーケンスとして、インフルエンザのヘマグルチニンエピトープ、T y r P r o T y r A s p V a l P r o A s p T y r A l a (配列番号3)と翻訳停止コドンとを順に配するようなDNA配列とした。

ヒトPPAR $\alpha$ または $\gamma$ 受容体のリガンド結合領域として用いた構造遺伝子  
15 部分は、R. Mukherjee ら (J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 51, 157 (1994)参照)、M. E. Green ら (Gene Expression, 4, 281 (1995)参照)、A. Elbrecht ら (Biochem Biophys. Res. Commun., 224, 431 (1996)参照または A. Schmidt ら (Mol. Endocrinology, 6, 1634 (1992)参照)に記載されたヒトPPAR受容体の構造比較から、

20 ヒトPPAR $\alpha$ リガンド結合領域: S e r 1 6 7 - T y r 4 6 8

ヒトPPAR $\gamma$ リガンド結合領域: S e r 1 7 6 - T y r 4 7 8

(ヒトPPAR $\gamma$  1受容体、ヒトPPAR $\gamma$  2受容体ではS e r 2 0 4 - T y r 5 0 6に相当し、全く同じ塩基配列である。)をコードするDNAを使用した。また、基本転写に対する影響をモニターすべく、PPARリガンド結合領域を  
25 欠失したG a l 4 蛋白のDNA結合領域、1番目から147番目までのアミノ酸配列のみをコードするDNAを有する発現ベクターも併せて調整した。



2) ヒト P P A R  $\alpha$  または  $\gamma$  受容体を用いたルシフェラーゼアッセイ

宿主細胞として用いた CV-1 細胞は常法に従って培養した。すなわち、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26140-061) を終濃度 10% になるように添加し、さらに終濃度 50 U/ml のペニシリン G と 50  $\mu$ g/ml の硫酸ストレプトマイシンを加えた培地にて、5%炭酸ガス中、37℃で培養した。

レポーター遺伝子、Gal4-P P A R 発現ベクターの両 DNA を宿主細胞内へ導入するトランスフェクションに際し、細胞を予め 10 cm dish に  $2 \times 10^6$  cells 播種しておき、血清を含まない培地で一回洗浄操作を施した後、同培地 10 ml を加えた。レポーター遺伝子 10  $\mu$ g、Gal4-P P A R 発現ベクター 0.5  $\mu$ g と LipofectAMINE (商品名, GIBCO BRL 社, カタログ No. 18324-012) 50  $\mu$ l をよく混和し、上記培養 dish に添加した。37℃で培養を 5~6 時間続け、10 ml の透析牛胎児血清 (GIBCO BRL 社, カタログ No. 26300-061) 20% を含む培地を加えた。37℃で一晩培養した後、細胞をトリプシン処理によって分散させ、8000 cells/100 ml DMEM-10%透析血清/well の細胞密度で 96 穴プレートに再播種し、数時間培養し細胞が付着したとき、検定濃度の 2 倍濃度を含む本発明化合物の DMEM-10%透析血清溶液 100  $\mu$ l を添加した。37℃で 42 時間培養し、細胞を溶解させ、常法に従ってルシフェラーゼ活性を測定した。

なお、本実験で、P P A R  $\alpha$  に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる陽性対照化合物カルバサイクリン (Eur. J. Biochem. 233 : 242-247 (1996); Genes & Development 10 : 974-984 (1996) 参照) 10  $\mu$ M 添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの本発明化合物 10  $\mu$ M 添加時の相対活性を表 14 に示した。さらに、有望化合物に対しては、3 回実施して再現性を検討し、また、用量依存性の有無を確認した。

表 1 4

化合物番号	陽性対照化合物（カルバサイクリン）の活性を 1 とした場合の相対活性
実施例 3	3. 0
実施例 3 (1 2)	2. 5
実施例 4	0. 5
実施例 8	1. 0
実施例 1 3	1. 5
実施例 3 (2 3)	5. 0
実施例 1 4	6. 8
実施例 2 0 (3)	7. 5

また、陽性対照化合物カルバサイクリン  $10 \mu\text{M}$  添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたときの、実施例 2 6 (1 2 0) および実施例 2 6 (1 3 2) で製造した化合物  $30 \mu\text{M}$  添加時の相対活性は、それぞれ、6.0 および 2.8 であった。

また、PPAR $\gamma$  に対して有意にルシフェラーゼ遺伝子の転写を活性化できる、すでに血糖降下剤として上市されている、陽性対照化合物トログリタゾン (Cell, 83, 863 (1995)、Endocrinology, 137, 4189 (1996) および J. Med. Chem., 39, 665 (1996) 参照)  $10 \mu\text{M}$  添加時のルシフェラーゼ活性を 1.0 としたとき、一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、実施例 4 で製造された化合物が 0.2 の活性を示した。

血糖および血中脂質の低下作用

- 5 雄性 KKAy/Ta マウス (1 群 7 匹) を 7 週齢 (体重 35 ~ 40 g) で入荷後、約 1 週間の予備飼育と 3 日間の粉末飼料での馴化飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日 (0 日)、体重、血糖値および血中脂質 (TG (トリグリセリド) 値) に基づく群分けを行ない、翌日より 8 日間、本発明化合物を 0.1% (w/w) 含む飼料、もしくは粉末飼料そのもので飼育した。飼育 6 日目、および飼育を終了した 9 日目の 13:00 に採血を行ない、血糖値、血中脂質 (TG 値) を測定した。結果を表 15 および表 16 に示す。なお、摂餌量はコントロール群 (粉末飼料のみ)、本発明化合物群 (0.1% 本発明化合物を含む粉末飼料) 両者で有意な違いは認められなかった。

10

表 15

	血糖値 (mg/dl)		
	0 日	6 日	9 日
コントロール	440.7 ± 102.7	442.6 ± 108.3	518.8 ± 48.6
実施例 3 (23) で 製造した化合物 159mg/kg/day 換算値	431.4 ± 76.4	309.4 ± 99.5*	324.5 ± 26.6**

\*\* : p&lt;0.01 vs コントロール (1群7匹)

\* : p&lt;0.05 vs コントロール (1群7匹)

表 16

	TG (mg/dl)		
	0 日	6 日	9 日
コントロール	436.1 ± 97.5	367.6 ± 64.1	272.3 ± 48.2
実施例 3 (23) で 製造した化合物 159mg/kg/day 換算値	429.2 ± 80.6	248.8 ± 64.7**	260.6 ± 71.2

\*\* : p&lt;0.01 vs コントロール (1群7匹)

\* : p&lt;0.05 vs コントロール (1群7匹)

## S D ラットを用いた血中脂質の低下作用

- 5 雄性 Sprague-Dawley (S D) ラット (8 匹) を 5 ~ 6 週齢 (体重 140 ~ 160 g) で入荷後、約 1 週間の予備飼育を行ない、実験を開始した。実験開始当日 (0 日)、体重および血中脂質 (トリグリセライド値) に基づく群分けを行ない、翌日より 3 日間連続で本発明化合物を 1 日 1 回、経口投与 (100 mg / kg / day) を行ない、最終投与後 (3 日目)、採血し、血中脂質 (遊離脂肪酸 (F F A)、トリグリセライド (T G)) を測定した。結果を表 17 および表 18 に示す。

10

表 17

	TG (mg/dl)	
	0 日	3 日
コントロール	126 ± 12	150 ± 16
実施例 13 で 製造した化合物	124 ± 12	76 ± 7**
実施例 8 で 製造した化合物	126 ± 12	100 ± 13*

\*\* : p&lt;0.01 vs コントロール (1群8匹)

\* : p&lt;0.05 vs コントロール (1群8匹)

表 1 8

	FFA ( $\mu$ Eq/ml)	
	0 日	3 日
コントロール	529 $\pm$ 32	653 $\pm$ 41
実施例 1 3 で 製造した化合物	504 $\pm$ 44	383 $\pm$ 28**
実施例 8 で 製造した化合物	513 $\pm$ 50	473 $\pm$ 44*

\*\* :  $p < 0.01$  vs コントロール (1群8匹)\* :  $p < 0.05$  vs コントロール (1群8匹)

## 産業上の利用の可能性

## 5 [効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は、PPAR受容体を制御する作用を有しており、血糖降下剤、脂質低下剤、糖尿病、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、糖尿病やシンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩およびそれらの水和物は特にPPAR $\alpha$ アゴニスト作用を有しているため、脂質低下剤、血糖降下剤、糖尿病、肥満、高脂血症等の予防および／または治療剤、HDLコレステロール上昇剤、LDLコレステロールおよび／またはVLDLコレステロールの減少剤、シンドロームXのリスクファクター軽減剤として有用であることが期待される。

## [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であると考えられる。

5

## [医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1 mg から 100 mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与
- 15 される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液
- 20 剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそ
- 25 のままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、

溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー

剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

#### 発明を実施するための最良の形態

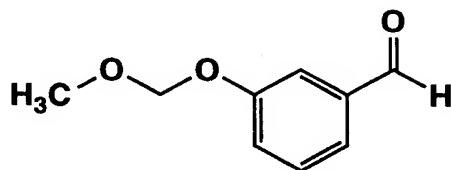
- 5      以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 10      NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

#### 参考例 1

3 - (メトキシメトキシ) ベンズアルデヒド



15

3 - ヒドロキシベンズアルデヒド (106 m g) を塩化メチレン (4.3 m l) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (0.36 m l) およびメトキシメチルクロリド (80 m l) を加え、90 分攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。

- 20      抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 11 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (131 m g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

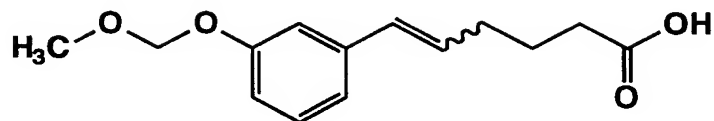
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.98 (1H, s), 7.41-7.56 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 5.24 (2H,

- 25      s), 3.50 (3H, s)。



参考例 2

(5 E Z) - 6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸



5

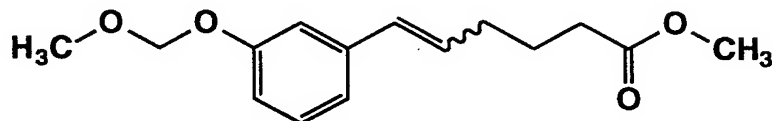
乾燥させた(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(95.0 g、Wittig 試薬)をテトラヒドロフラン(250 ml)に溶解し、氷冷下、t-ブトキシカリウム(48.1 g)を加え、室温で1時間攪拌した。参考例1で製造した化合物(23.7 g)をトルエンで共沸した後に、反応混合溶液に滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物はそのまま次の反応に用いた。

TLC: Rf 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17-7.30 (1H, m), 6.85-7.02 (3H, m), 6.34-6.46 (1H, m), 6.08-6.24 (0.5H, m, E-isomer), 5.56-5.71 (0.5H, m, Z-isomer), 5.19 (2H, s), 3.48 (3H, s), 2.22-2.46 (4H, m), 1.72-1.91 (2H, m)。

参考例 3

20 (5 E Z) - 6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



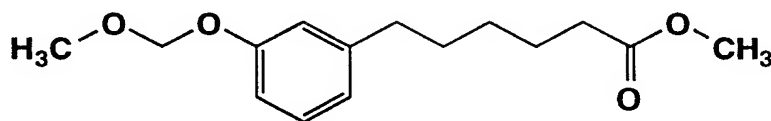
参考例 2 で製造した化合物のジメチルホルムアミド (224 m l) 溶液に、炭酸カリウム (48.4 g) およびヨウ化メチル (18.9 m l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=15：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (37.8 g) を得た。

TLC : Rf 0.77 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.16-7.28 (1H, m), 6.85-7.04 (4H, m), 6.40 (1H, m), 6.17 (0.5H, ddd, J=16.0, 6.7, 6.7Hz, E-isomer), 5.64 (0.5H, ddd, J=11.6, 7.3, 7.3Hz, Z-isomer), 5.18 (2H, s), 3.66 (3H, s, E,Z-mix), 3.49 (3H, s), 2.19-2.43 (4H, m), 1.80-1.89 (2H, m)。

#### 参考例 4

6 - (3 - メトキシメトキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



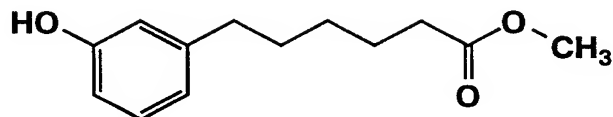
参考例 3 で製造した化合物 (37.11 g) をメタノール (300 m l) に溶解した後、アルゴンガス置換を行なった。反応液に 5%パラジウム炭素 (3 g) を加え、水素ガスで置換し、一晩攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、濃縮した。残留物は、そのまま次の反応に用いた。

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.19 (1H, dd, J=9.0, 7.2Hz), 6.80-6.89 (3H, m), 5.17 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.49 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.31 (2H, t, J=7.7Hz), 1.56-1.74 (4H, m), 1.23-1.43 (2H, m)。

参考例 5

6 - (3 - ヒドロキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



5

参考例 4 で製造した化合物のメタノール (250 m l) 溶液に、4 N 塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液 (250 m l) を加え、室温で 30 分間攪拌した。水流アスピレーターで反応混合溶液中の塩化水素を除去した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (31.68 g) を得た。

10

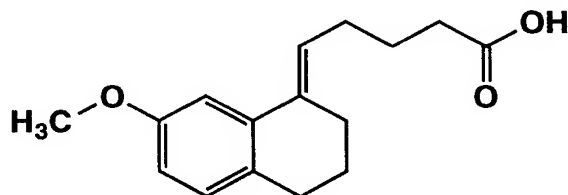
TLC : Rf 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.10-7.18 (1H, m), 6.63-6.75 (3H, m), 5.03 (1H, brs), 3.67 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.6Hz), 2.31 (2H, t, J=7.6Hz), 1.42-1.72 (4H, m), 1.26-1.40 (2H, m)。

15

参考例 6

(5 E) - 5 - (7 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチリデン) ペンタン酸



20

4 - カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (15.09 g) のテトラヒドロフラン (80 m l) 溶液に、氷冷下、カリウム t - ブトキシド (7.64

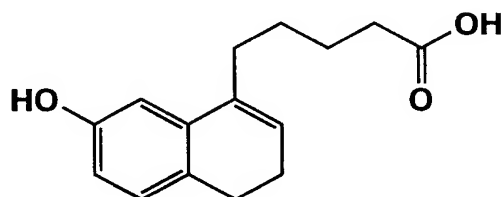
g)を加えて室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合溶液に7-メトキシ-1-テトラロン (5.0 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加えて、室温で5時間攪拌し、50℃で一晩攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却し、冷塩酸に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1→3：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.60 g) を得た。

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.08 (1H, d, J=2.6Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.72 (1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 5.95 (1H, tt, J=7.3, 1.8Hz), 3.81 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0Hz), 2.21-2.49 (6H, m), 1.73-1.89 (4H, m)。

#### 参考例 7

5- (7-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1-イル) ペンタン酸



参考例 6 で製造した化合物 (1.77 g) およびピリジン塩酸塩 (7.8 g) を 180℃ で 2.5 時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、冷塩酸に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.56 g) を得た。

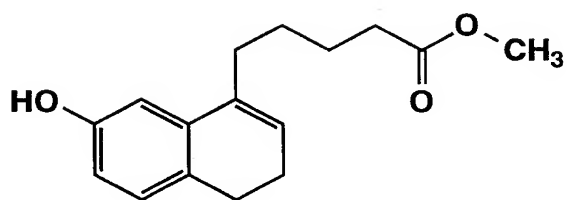
TLC : Rf 0.16 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  6.88 (1H, d, J=8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.56

(1H, dd, J=8.0, 2.4Hz), 5.77 (1H, t, J=4.4Hz), 2.56 (2H, t, J=7.8Hz), 2.07-2.38 (6H, m), 1.43-1.76 (4H, m)。

### 参考例 8

- 5 5-(7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル



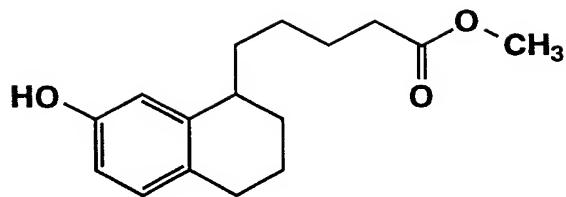
- 10 メタノール (10 ml) を -10℃ に冷却し、塩化チオニル (1.7 ml) を加えて、10 分間攪拌し、参考例 7 で製造した化合物 (1.56 g) のメタノール (5 ml) 溶液を加えて、室温まで昇温し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合溶液を冷飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=8：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。

TLC : Rf 0.72 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.99 (1H, d, J=8.0Hz), 6.74 (1H, d, J=2.6Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.0, 2.6Hz), 5.86 (1H, t, J=4.6Hz), 4.81 (1H, brs), 3.66 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=8.1Hz), 2.31-2.45 (4H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 1.46-1.82 (4H, m)。

### 参考例 9

5-(7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ペンタン酸・メチルエステル



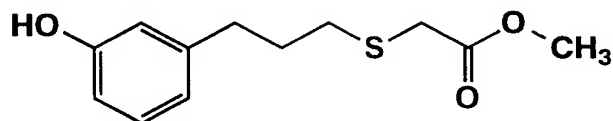
参考例 6 で製造した化合物を参考例 4 → 参考例 7 → 参考例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC: Rf 0.75 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.63-2.76 (m, 3H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.34-1.86 (m, 10H)。

#### 10 参考例 10

2 - (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル



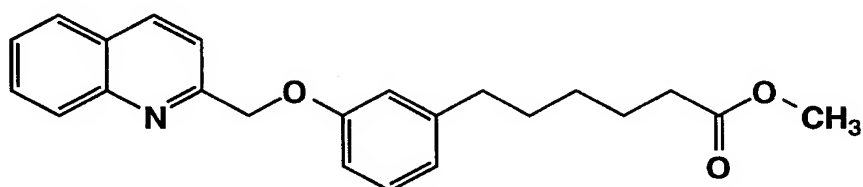
- 15 3 - (3 - メトキシメトキシフェニル) プロピルブロミド (6.2 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、チオグリコール酸メチル (2.4 ml)、炭酸カリウム (3.97 g) およびヨウ化カリウム (0.40 g) を順次加え、2 時間加熱還流した。反応混合溶液をショートカラムに通して不溶物を取り除いた後、濃縮した。残留物に 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 (60 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。
- 20 反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ: 酢酸エチル = 7: 1 → 5: 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (5.75 g) を得た。

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.16 (m, 1H), 6.64-6.77 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

## 5 実施例 1

6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



10

参考例 5 で製造した化合物 (5.98 g) のジメチルホルムアミド (54 ml) 溶液に、炭酸カリウム (11.16 g) を加え、室温で 5 分間攪拌した後、2-クロロメチルキノリン・塩酸塩 (7.49 g)、ヨウ化ナトリウム (4.44 g) および炭酸セシウム (8.77 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=7：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.69 g) を得た。

15

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 7.0, 1.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.8, 8.8Hz), 6.78-6.86 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.28 (2H, t, J=7.5Hz), 1.53-1.70 (4H, m), 1.22-1.40 (2H, m)。

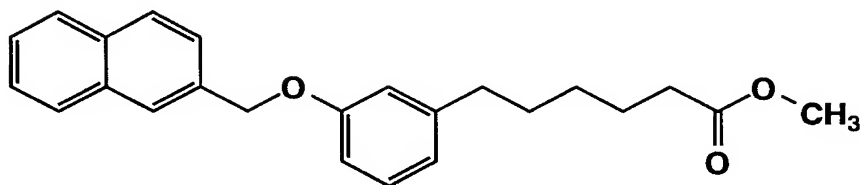
実施例 1 (1) ~ 1 (59)

3 - (5 - メトキシカルボニルペンチル) フェノール、参考例 9、参考例 10 で製造した化合物、またはそれらに相当する誘導体と、2 - キノリンメチルクロリドまたはそれに相当する誘導体を実施例 1 と同様の目的の操作によって反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

10



TLC : Rf 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

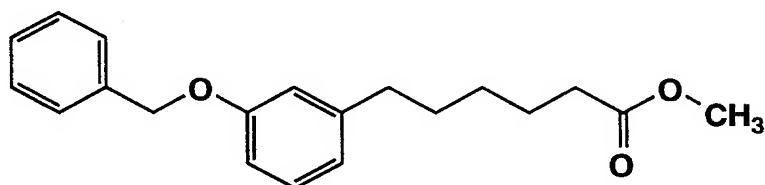
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.92-7.79 (4H, m), 7.58-7.43 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.91-6.75 (3H, m), 5.22 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.29 (2H, t, J=7.6Hz), 1.73-1.53 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

15

実施例 1 (2)

6 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

20





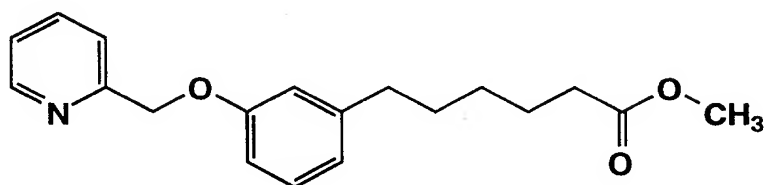
TLC: Rf 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.48-7.26 (5H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 6.84-6.73 (3H, m), 5.05 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.75-1.53 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

5

### 実施例 1 (3)

6 - (3 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



10

TLC: Rf 0.14 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

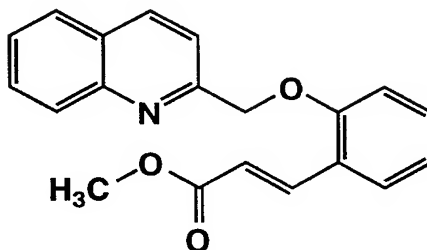
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.60 (1H, dd, J=4.8, 1.0Hz), 7.71 (1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.27-7.13 (2H, m), 6.85-6.75 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 1.74-1.52 (4H, m), 1.44-1.20 (2H, m)。

15

### 実施例 1 (4)

(2E) - 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸・メチルエステル

20

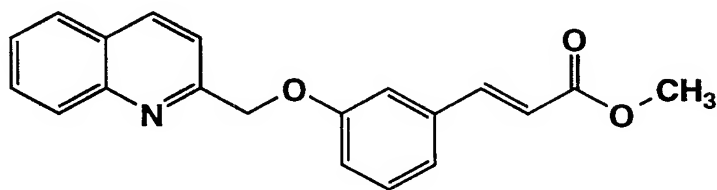


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=16.2Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=7.8Hz), 7.75 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.4Hz), 7.61-7.50 (2H, m), 7.33-7.23 (1H, m), 7.03-6.92 (2H, m), 6.62 (1H, d, J=16.2Hz), 5.48 (2H, s), 3.82 (3H, s)。

#### 実施例 1 (5)

(2E) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ  
10 ペン酸・メチルエステル

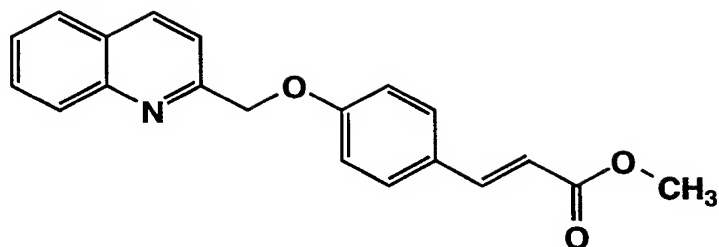


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.2, 1.2Hz), 7.75 (1H, dt, J=7.0, 1.6Hz), 7.66 (1H, d, J=8.4Hz), 7.64 (1H, d, J=16.0Hz), 7.56 (1H, dt, J=8.2, 1.2Hz), 7.30 (1H, t, J=7.8Hz), 7.23-7.00 (3H, m), 6.41 (1H, d, J=16.0Hz), 5.41 (2H, s), 3.80 (3H, s)。

#### 20 実施例 1 (6)

(2E) - 3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ  
ペン酸・メチルエステル

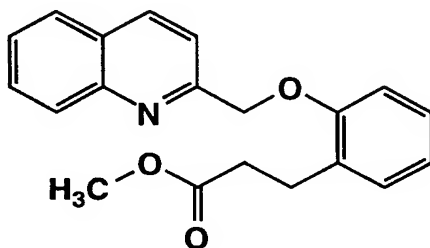


TLC: Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, dt, J=8.4, 1.6Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.63 (1H, d, J=16.0Hz), 7.56 (1H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 6.30 (1H, d, J=16.0Hz), 5.41 (2H, s), 3.76 (3H, s)。

#### 実施例 1 (7)

- 10 3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸・メチルエステル

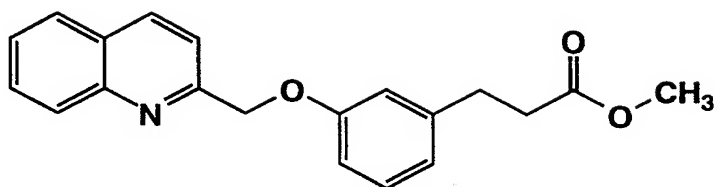


- 15 TLC: Rf 0.61 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, dt, J=8.0, 3.0Hz), 7.25-7.10 (2H, m), 6.97-6.86 (2H, m), 5.41 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.10 (2H, t, J=7.8Hz), 2.72 (2H, t, J=7.8Hz)。

実施例 1 (8)

3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸・メチルエステル



5

TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

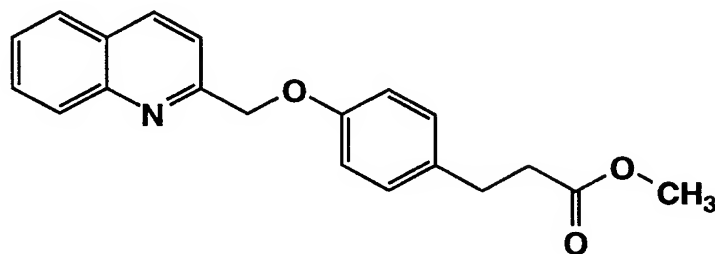
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.68 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.60-7.49 (1H, m), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 6.92-6.77 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz)。

10

実施例 1 (9)

3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸・メチルエステル

15



TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

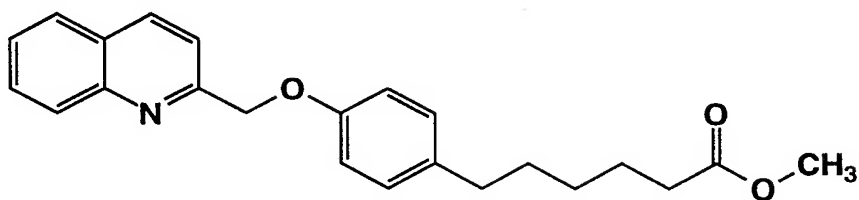
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.79-7.67 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=7.8Hz), 7.11 (2H, J=7.8Hz), 6.92-6.77 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=7.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz)。

20

d, J=8.8Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 5.36 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz)。

### 実施例 1 (10)

- 5 6- (4- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



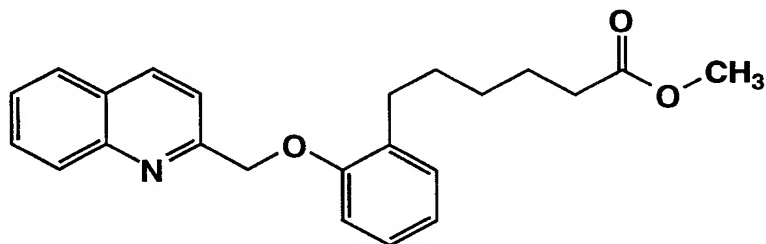
- 10 TLC: Rf 0.57 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=7.8Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, dt, J=8.0, 1.2Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 5.37 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.54 (2H, t, J=7.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.73-1.50 (4H, m), 1.43-1.30 (2H, m)。

15

### 実施例 1 (11)

- 6- (2- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル



20

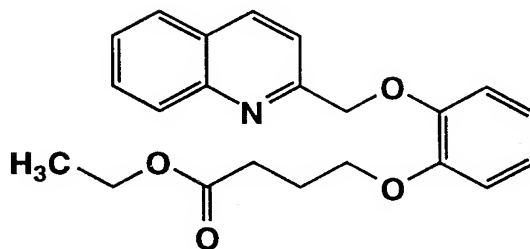
TLC: Rf 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.22 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.21-7.08 (2H, m), 6.95-6.86 (2H, m), 5.39 (2H, s), 3.64 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.3Hz), 1.80-1.58 (4H, m), 1.52-1.34 (2H, m)。

### 実施例 1 (12)

4-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ブタン酸・エチルエステル

10



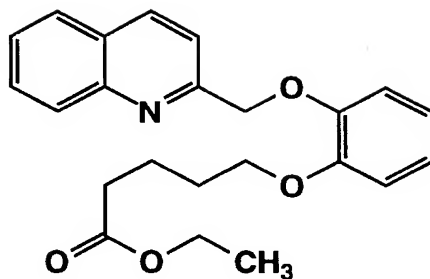
TLC: Rf 0.60 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 8.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 6.8, 1.2Hz), 6.81-6.98 (4H, m), 5.43 (2H, s), 4.09-4.19 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.18 (2H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz)。

### 実施例 1 (13)

5-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ペンタン酸・エチルエステル

20

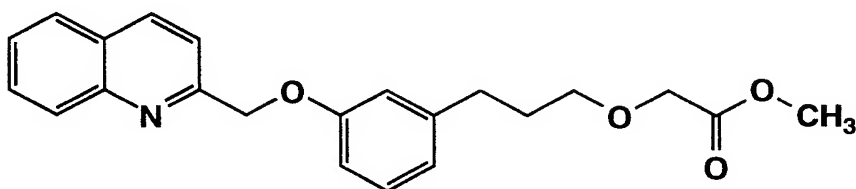


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, m), 6.80-6.98 (4H, m), 5.43 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.09 (2H, t, J=6.2Hz), 2.41 (2H, t, J=6.9Hz), 1.86-1.91 (4H, m), 1.23 (3H, t, J=7.1Hz)。

#### 実施例 1 (14)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロポキシ) 酢  
10 酸・メチルエステル

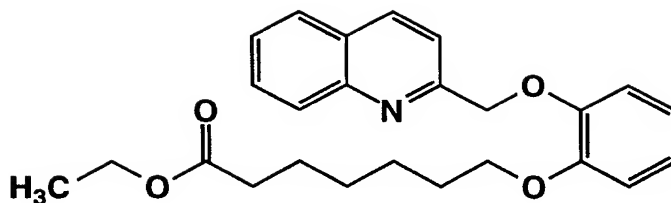


TLC: Rf 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=7.0, 7.0Hz), 6.65-6.92 (3H, m), 5.38 (2H, s), 4.05 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=7.0Hz), 2.69 (2H, t, J=10.0Hz), 1.95 (2H, m)。

#### 実施例 1 (15)

20 7 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ヘプタン酸・エチル  
エステル

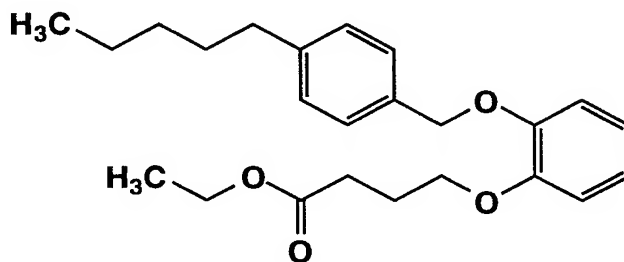


TLC : Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69-7.84 (3H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz), 6.80-6.98 (4H, m), 5.44 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.06 (2H, t, J=6.6Hz), 2.30 (2H, t, J=7.4Hz), 1.87 (2H, tt, J=7.3, 7.3Hz), 1.35-1.74 (6H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz)。

#### 10 実施例 1 (16)

4 - ( 2 - ( 4 - ペンチルベンジルオキシ ) フェノキシ ) ブタン酸 ・ エチルエステル



15

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.84-6.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.4Hz), 4.07 (2H, t, J=6.2Hz), 2.60 (2H, t, J=7.3Hz), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.13 (2H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.26-1.37 (4H, m), 1.25 (3H, t, J=7.4Hz), 0.89 (3H, t, J=6.8Hz)。

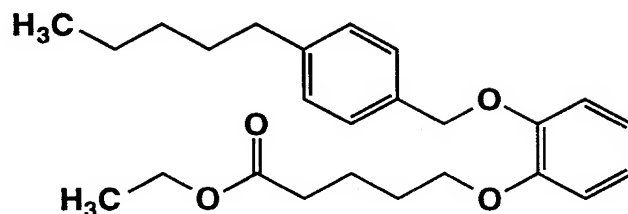
20



実施例 1 (17)

5 — (2 — (4 — ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ペンタン酸・エチル  
エステル

5

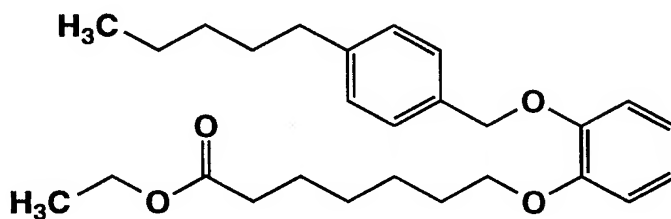


TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.04 (2H, t, J=5.8Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.39 (2H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.88 (4H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.28-1.37 (4H, m), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz)。

実施例 1 (18)

15 7 — (2 — (4 — ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ヘプタン酸・エチル  
エステル



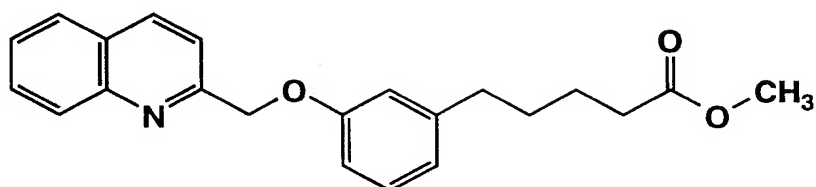
20 TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (2H, d, J=7.8Hz), 7.17 (2H, d, J=7.8Hz), 6.80-6.96 (4H,

m), 5.08 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 2.60 (2H, t, J=7.7Hz), 2.29 (2H, t, J=7.5Hz), 1.24-1.90 (14H, m), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 0.88 (3H, t, J=6.6Hz)。

# 5 実施例 1 (19)

5 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸・メチルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

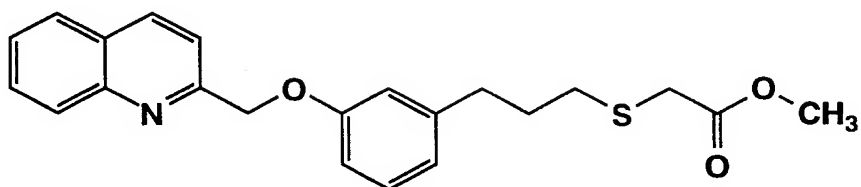
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 6.74 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 6.90-6.75 (3H, m), 5.38 (2H,

15 s), 3.66 (3H, s), 2.60 (2H, t-like), 2.30 (2H, t-like), 1.70-1.55 (4H, m)。

# 実施例 1 (20)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル

20

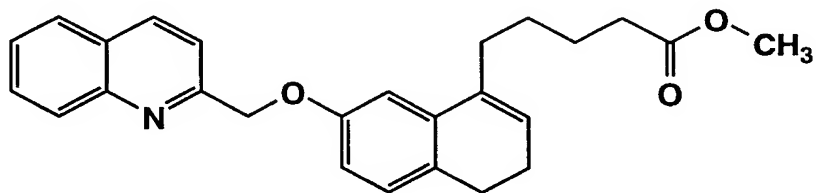


TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz), 7.20 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.78-6.88 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.72 (3H, s), 3.20 (2H, s), 2.58-2.73 (4H, m), 1.90 (2H, tt, J=7.5, 7.5Hz)。

#### 実施例 1 (21)

5- (7- (キノリン-2-イルメトキシ) -3, 4-ジヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

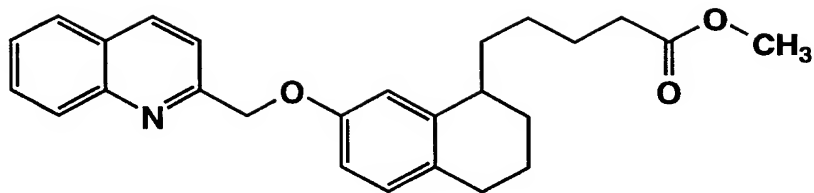


TLC : Rf 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, ddd, J=8.0, 6.0, 1.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 6.93 (1H, d, J=2.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=8.2, 2.6Hz), 5.85 (1H, dd, J=4.6, 4.6Hz), 5.39 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=7.9Hz), 2.39 (2H, t, J=7.3Hz), 2.15-2.31 (4H, m), 1.41-1.70 (4H, m)。

#### 実施例 1 (22)

5- (7- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル

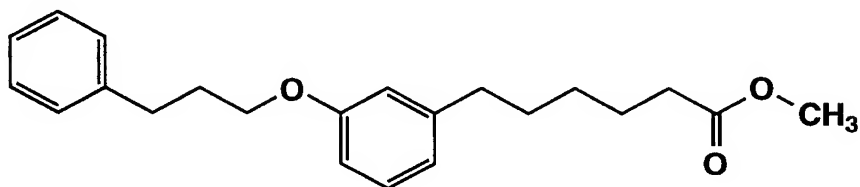


TLC : Rf 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 5.36 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.64-2.75 (3H, m), 2.27 (2H, t, J=7.3Hz), 1.28-1.84 (10H, m)。

#### 実施例 1 (23)

10 6 - ( 3 - ( 3 - フェニルプロポキシ ) フェニル ) ヘキサン酸・メチルエステル

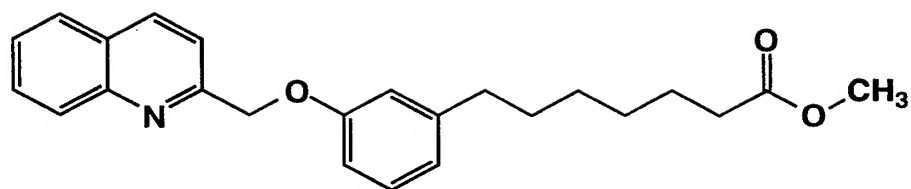


15 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.10 (6H, m), 6.78-6.67 (3H, m), 3.95 (2H, t, J=6.5Hz), 3.66 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 2.10 (2H, m), 1.74-1.53 (4H, m), 1.45-1.24 (2H, m)。

#### 20 実施例 1 (24)

7 - ( 3 - ( キノリン-2-イルメトキシ ) フェニル ) ヘプタン酸・メチルエステル

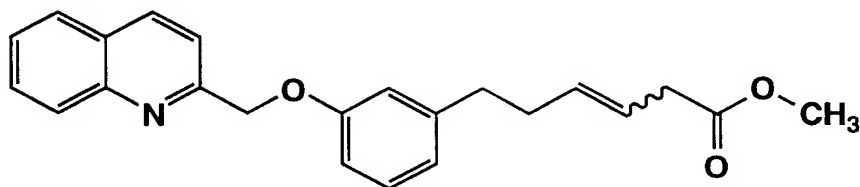


TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85-7.50 (4H, m), 7.20 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.95-6.80 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.31 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (4H, m), 1.40-1.20 (4H, m)。

#### 実施例 1 (25)

- 10 (3E Z) - 6 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) - 3 - ヘキセン酸・メチルエステル



- 15 TLC: Rf 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

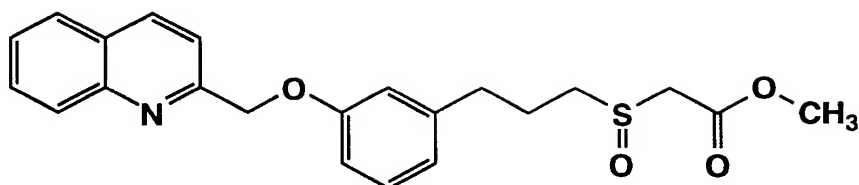
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.0Hz), 8.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95-6.75 (3H, m), 5.70-5.45 (2H, m), 5.38 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.05-2.95 (2H, m), 2.70-2.60 (2H, m), 2.40-2.25 (2H, m)。

20

#### 実施例 1 (26)

2 - (3 - (3 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) フェニル) プロピルスル

イニル) 酢酸・メチルエステル



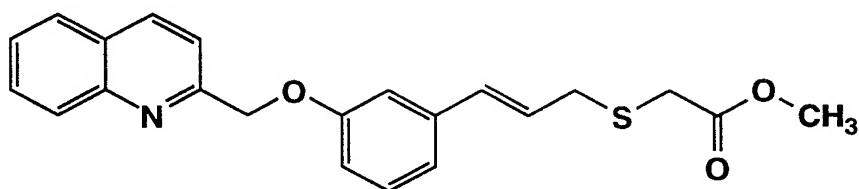
5 TLC : Rf 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.6Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.4, 1.2Hz), 7.59 (1H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.2Hz), 7.22 (1H, m), 6.78-6.89 (3H, m), 5.38 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.63 (2H, s), 2.74-2.85 (4H, m), 2.12 (2H, tt, J=7.7, 7.7Hz)。

10

#### 実施例 1 (27)

2 - ( (2 E Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸・メチルエステル



15

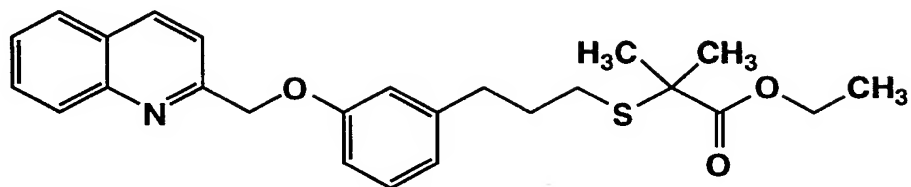
TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.10-6.85 (3H, m), 6.45 (1H, d, J=16.0Hz), 6.13 (1H, dt, J=16.0, 7.5Hz), 5.39 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.40 (2H, d, J=7.5Hz), 3.18 (2H, s)。

20

実施例 1 (28)

2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸・エチルエステル



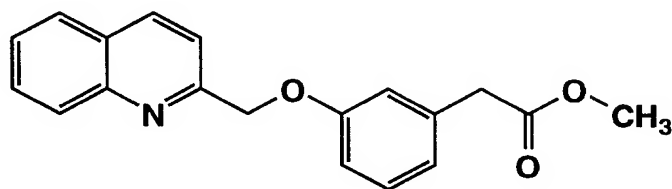
5

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08 (1H, d, J=8.6Hz), 7.66-7.85 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 6.77-6.87 (3H, m), 5.37 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 2.57-2.70 (4H, m), 1.84 (2H, tt, J=7.7, 7.7Hz), 1.49 (6H, s), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz)。

10

実施例 1 (29)

2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸・メチルエステル



15

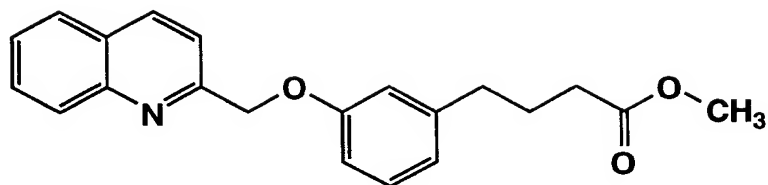
TLC : Rf 0.41 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)。

20

実施例 1 (30)

4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル



5

TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

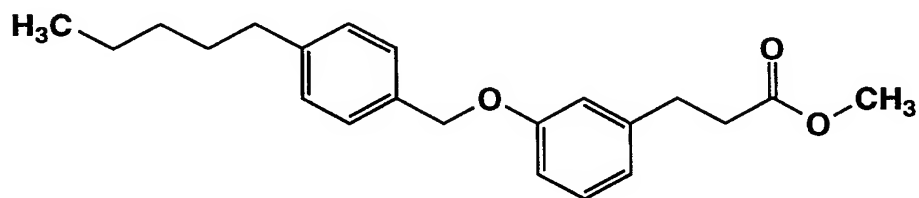
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H)。

10

### 実施例 1 (31)

3 - (3 - (4 - ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) プロパン酸・メチルエステル

15



TLC: Rf 0.64 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

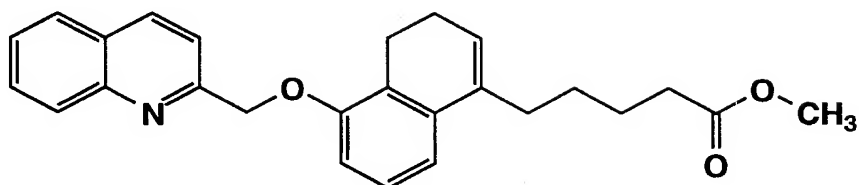
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.02-7.36 (m, 5H), 6.78-6.83 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。

20



実施例 1 (3 2)

5 — (5 — (キノリン—2—イルメトキシ) — 3, 4—ジヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル



5

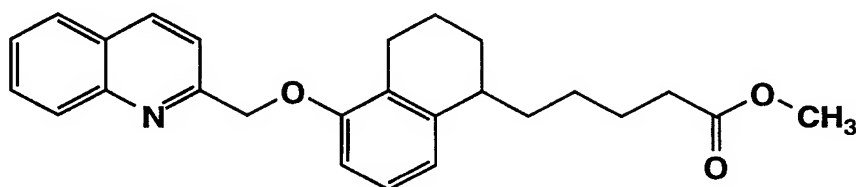
TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.89 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.80-1.45 (4H, m)。

10

実施例 1 (3 3)

15 5 — (5 — (キノリン—2—イルメトキシ) — 1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフチル) ペンタン酸・メチルエステル



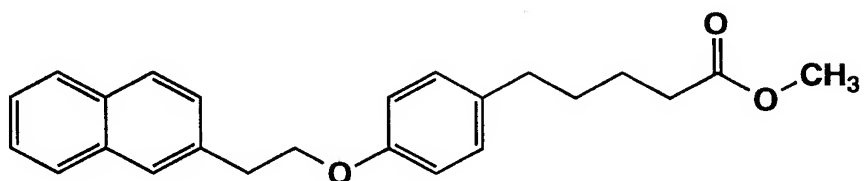
20 TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0,

8.0 Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.00-2.60 (m, 3H), 2.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.00-1.50 (10H, m)。

#### 実施例 1 (34)

- 5 5 - ( 4 - ( 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) エトキシ ) フェニル ) ペンタン酸・メチルエステル

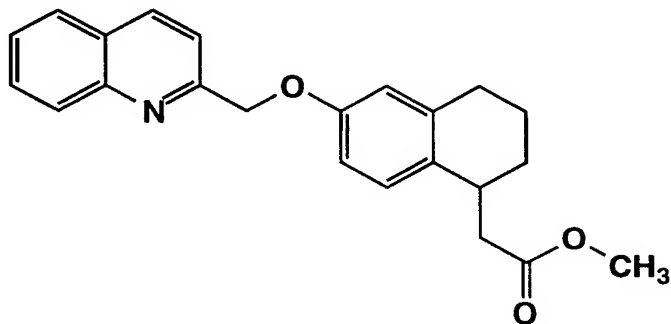


- 10 TLC : Rf 0.69 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85-7.70 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.05 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 4.25 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.60 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.35 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 1.75-1.50 (m, 4H)。

#### 15 実施例 1 (35)

2 - ( 6 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル ) 酢酸・メチルエステル

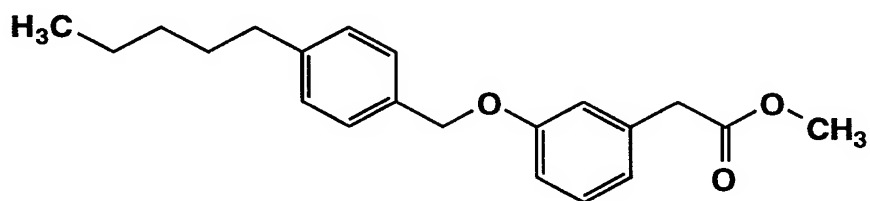


TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 2.00-1.60 (m, 4H)。

### 実施例 1 (36)

2 - (3 - (4 - ペンチルフエニルメトキシ) フェニル) 酢酸・メチルエステル

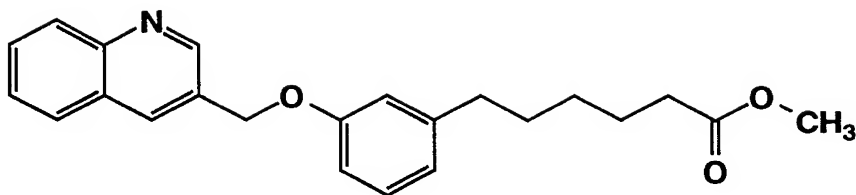


TLC: Rf 0.91 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40-7.15 (m, 5H), 6.95-6.80 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H)。

### 実施例 1 (37)

6 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸・メチルエステル

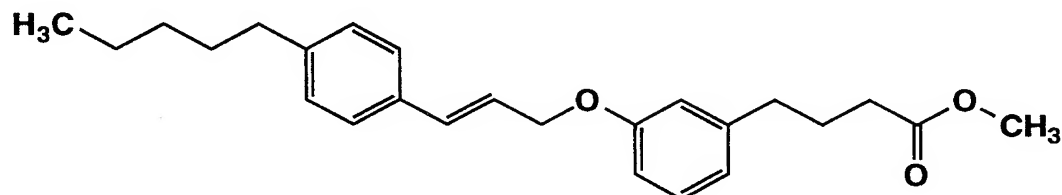


TLC: Rf 0.58 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.00 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.14 (1H, d, J=8.5Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.5, 8.0Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.5, 8.0Hz), 7.23 (1H, m), 6.91-6.78 (3H, m), 5.26 (2H, s), 3.66 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5Hz), 2.30 (2H, t, J=7.5Hz), 1.78-1.54 (4H, m), 1.47-1.26 (2H, m)。

#### 実施例 1 (38)

- 10 4-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフエニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸・メチルエステル

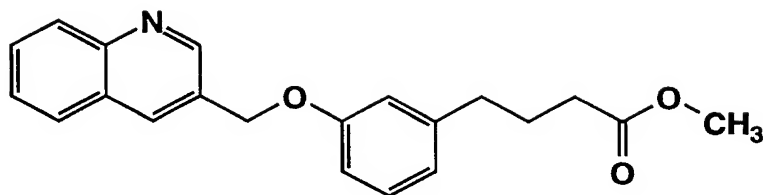


- 15 TLC: Rf 0.74 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67-6.82 (m, 4H), 6.37 (dt, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (tt, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

#### 実施例 1 (39)

4 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル



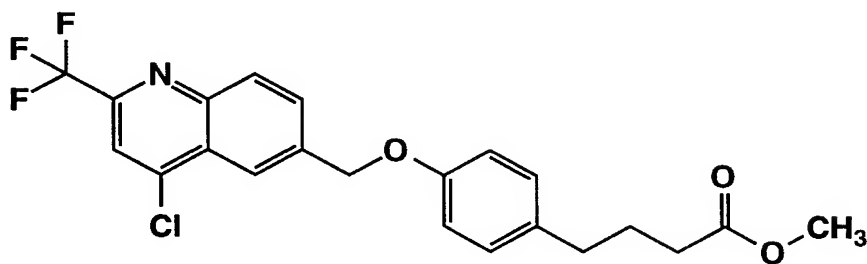
5

TLC: Rf 0.84 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.81-6.88 (m, 3H), 5.26 (s, 2H),  
 10 3.67 (s, 3H), 2.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96 (tt, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H)。

#### 実施例 1 (40)

4 - (4 - (4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル



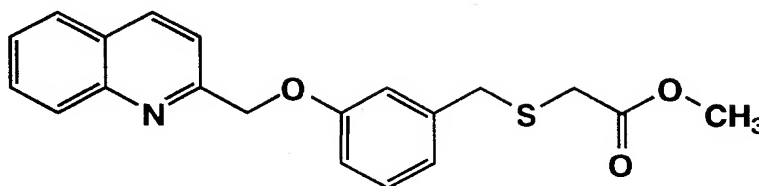
TLC: Rf 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

5.30 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.93 (tt, J = 7.5, 7.5 Hz, 2H)。

#### 実施例 1 (4 1)

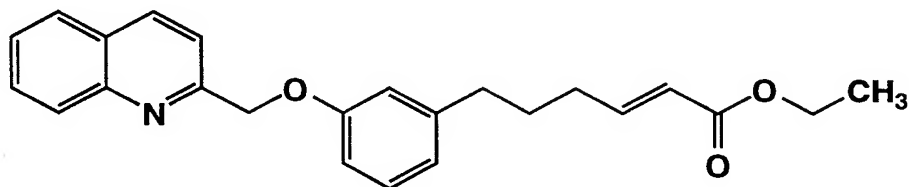
- 5 2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸・メチルエステル



- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.83-7.03 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.09 (s, 2H)。

#### 実施例 1 (4 2)

- 15 (2 E) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサ-2-エン酸・エチルエステル



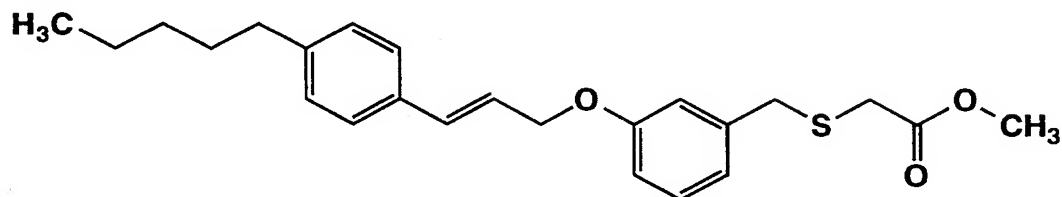
- 20 TLC: R<sub>f</sub> 0.58 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J =

8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.0, 7.5$  Hz, 1H), 6.93 (dt,  $J = 16.0, 7.0$  Hz, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.80 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.18 (dt,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

5

#### 実施例 1 (43)

2 - (3 - ((2E) - 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸・メチルエステル



10

TLC:  $R_f$  0.57 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);

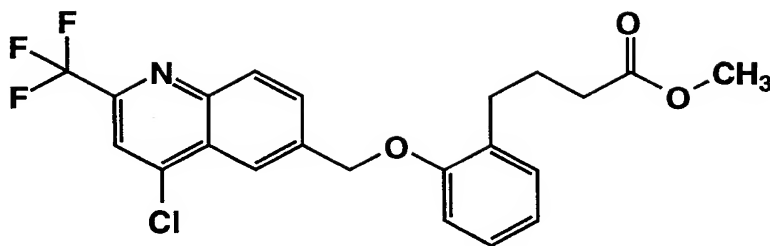
NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.24 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.83-6.95 (m, 3H), 6.71 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 6.36 (dt,  $J = 16.4, 5.8$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.54-1.68 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

15

#### 実施例 1 (44)

4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸・メチルエステル

20

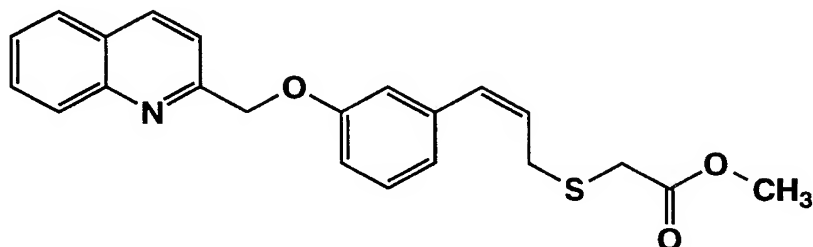


TLC : Rf 0.58 (ヘキサシ : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.02 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

#### 実施例 1 (45)

10 2 - ( (2Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸・メチルエステル



15 TLC : Rf 0.76 (酢酸エチル : ヘキサシ = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 1H), 5.71 (dt, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (dd J = 8.0, 1.5 Hz,

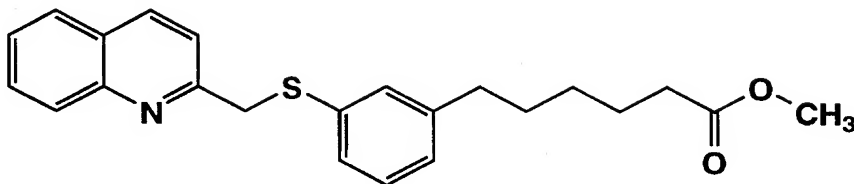
20



2H), 3.16 (s, 2H)。

実施例 1 (46)

6 - (3 - (キノリン-2-イルメチルチオ) フェニル) ヘキサン酸・メチル  
5 エステル



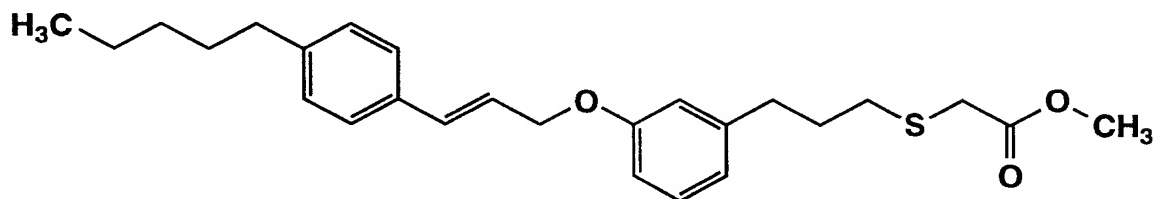
TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル: ヘキサン=1:3);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.5, 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.00 (m, 3H), 6.94 (ddd, J = 7.0, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.27 (m, 2H)。

15

実施例 1 (47)

2 - (3 - (3 - ((2E) - 3 - (4-ペンチルフェニル) - 2-プロペニルオキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸・メチルエステル



20

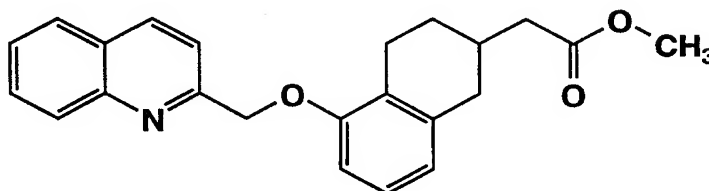
TLC: Rf 0.60 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67-6.80 (m, 4H), 6.37 (dt, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 1.93 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.26-1.35 (m, 4H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5

#### 実施例 1 (48)

2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) 酢酸・メチルエステル



10

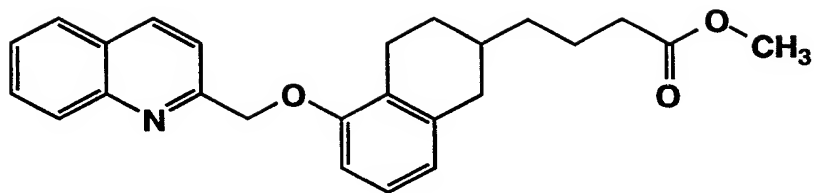
TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=1:3);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.15-1.95 (m, 8H), 1.56 (m, 1H)。

15

#### 実施例 1 (49)

20 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) ブタン酸・メチルエステル



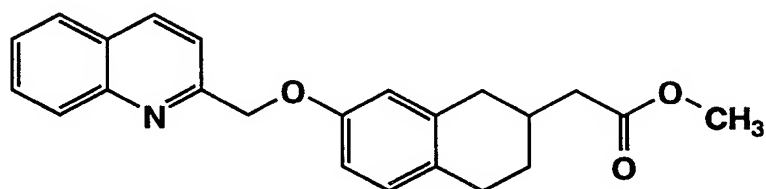
TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.15-2.60 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.55-1.30 (m, 3H)。

10

#### 実施例 1 (50)

2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) 酢酸・メチルエステル



15

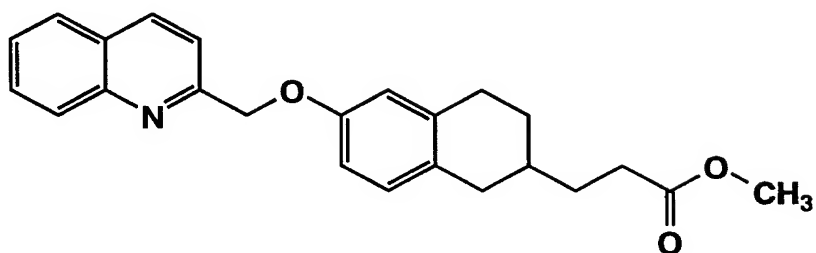
TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.55-2.10 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.44 (m, 1H)。

実施例 1 (51)

3 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) プロパン酸・メチルエステル

5



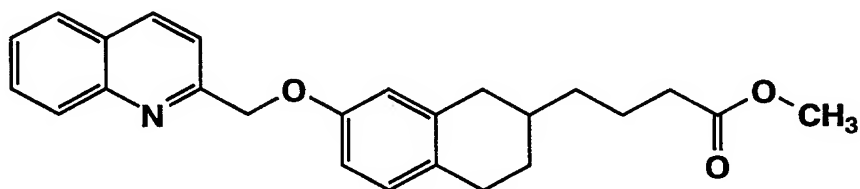
TLC : R<sub>f</sub> 0.88 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82  
10 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 3H), 1.38 (m, 1H)。

15

実施例 1 (52)

4 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) ブタン酸・メチルエステル



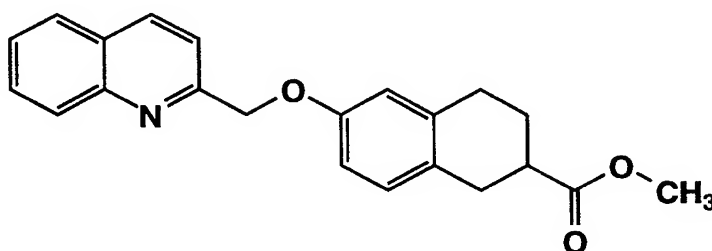
20

TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.90-2.65 (m, 3H), 2.36 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 3H)。

### 実施例 1 (53)

- 10 6 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルカルボン酸・メチルエステル

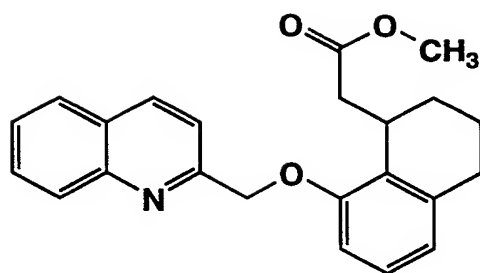


- 15 TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.05-2.60 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)。

### 実施例 1 (54)

2 - (8 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) 酢酸・メチルエステル



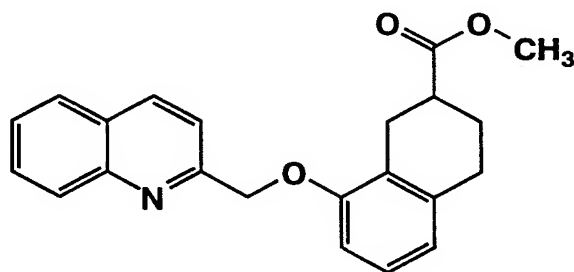
TLC: Rf 0.43 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H),
- 10 1.95-1.75 (m, 4H)。

#### 実施例 1 (55)

8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸・メチルエステル

15



TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル: ヘキサン=1: 3);

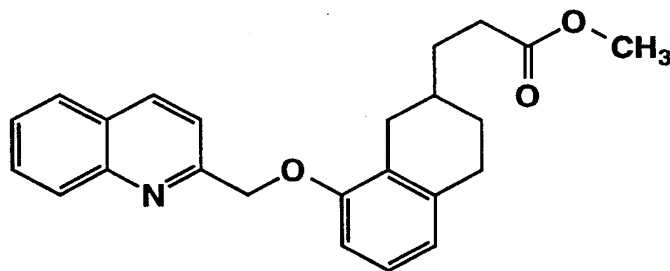
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83

(dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.06 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 17.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.00-2.65 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。

5

### 実施例 1 (56)

3 - (8 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) プロパン酸・メチルエステル



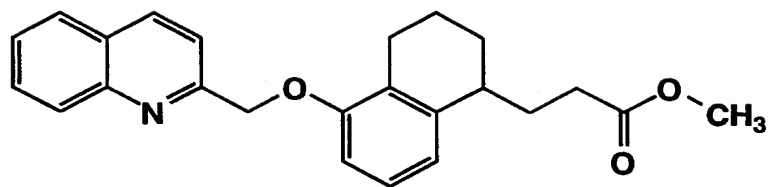
10

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.08 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.74 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 17.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.31 (dd,  $J = 17.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.00-1.70 (m, 4H), 1.42 (m, 1H)。

### 20 実施例 1 (57)

3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフチル) プロパン酸・メチルエステル

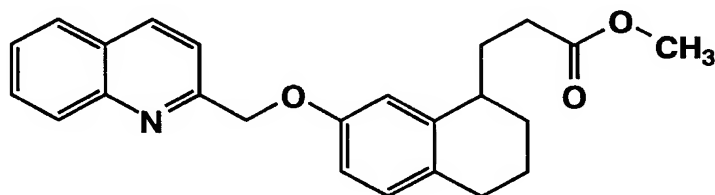


TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00-2.70 (m, 3H), 2.43 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.20-1.60 (m, 6H)。

#### 10 実施例 1 (58)

3 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル) プロパン酸・メチルエステル



15

TLC : Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

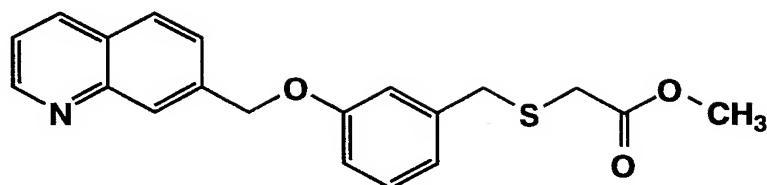
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.41 (ddd, J = 15.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 15.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 2.20-1.55 (m, 6H)。



実施例 1 (59)

2 - (3 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸・メチルエステル

5



TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

MS (APCI, Pos. 40 V): 354 (M+H)<sup>+</sup>.

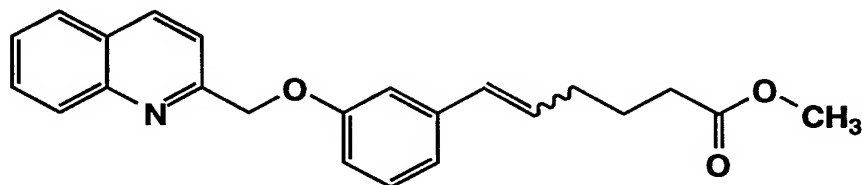
10

実施例 2 ~ 2 (2)

参考例 3 で製造した化合物またはその誘導体を参考例 5 → 実施例 1 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

15 実施例 2

(5 E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



20

TLC: Rf 0.64 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

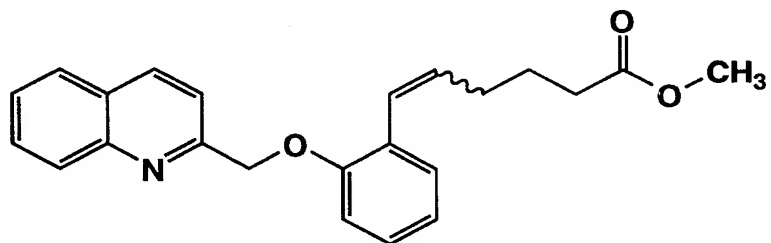
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, d,

J=8.2 Hz), 7.76 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=15.6, 7.8 Hz), 7.06-6.82 (3H, m), 6.42 (1/2H, d, J=15.8 Hz), 6.40 (1/2H, d, J=10.0 Hz), 6.16 (1/2H, dt, J=6.6, 15.8 Hz), 5.58 (1/2H, dt, J=7.4, 10.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.66 and 3.63 (3H, s), 2.40-2.16 (4H, m), 1.89-1.63 (2H, m)。

5

### 実施例 2 (1)

(5 E Z) - 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



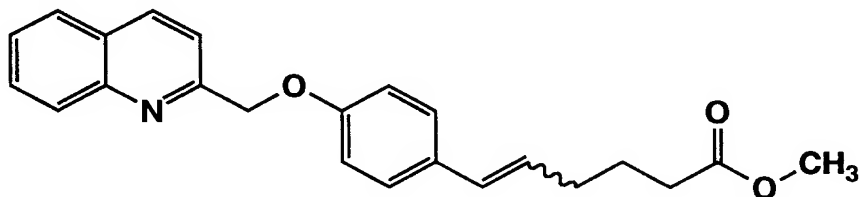
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (apci, Pos., 40 V) : 362 (M+H)<sup>+</sup>。

### 15 実施例 2 (2)

(5 E Z) - 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸・メチルエステル



20

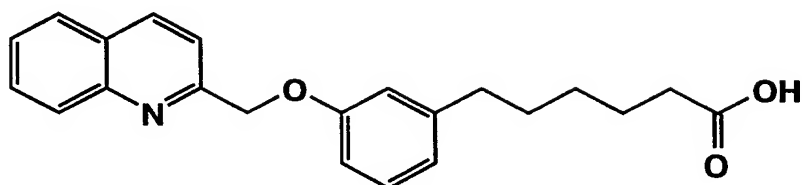
TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (apci, Pos., 40 V): 362 (M+H)<sup>+</sup>。

### 実施例 3

6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5



実施例 1 で製造した化合物 (4.69 g) のメタノール (130 ml) 溶液に、氷冷下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (21 ml) を加え、1 時間還流した。反応混合溶液を 2 N 塩酸 (21 ml) で中和した後、減圧下メタノールを留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (3.79 g) を得た。

15 TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

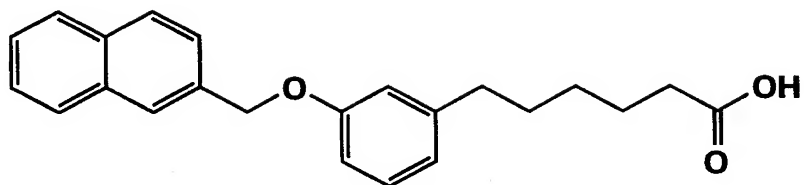
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, d, J=8.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.68-7.85 (3H, m), 7.51-7.59 (1H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.76-6.89 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.33 (2H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.78 (4H, m), 1.31-1.42 (2H, m)。

### 20 実施例 3 (1) ~ 3 (60)

実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (39)、実施例 1 (41) ~ 実施例 1 (43)、実施例 1 (45) ~ 実施例 1 (59) および実施例 2 ~ 2 (2) で製造した化合物を、実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

実施例 3 (1)

6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸



5

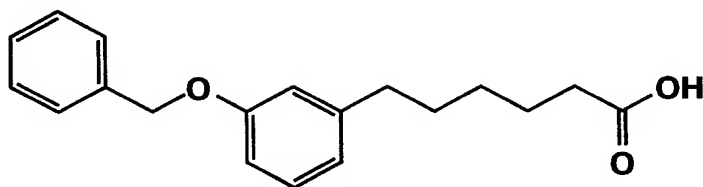
TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.92-7.78 (4H, m), 7.58-7.42 (3H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 6.91-6.75 (3H, m), 5.22 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.33 (2H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.52 (4H, m), 1.46-1.22 (2H, m)。

10

実施例 3 (2)

6 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸



15

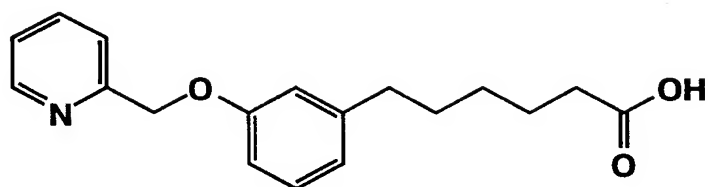
TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48-7.26 (5H, m), 7.25-7.12 (1H, m), 6.84-6.73 (3H, m), 5.05 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.34 (2H, t, J=7.5Hz), 1.78-1.52 (4H, m), 1.46-1.28 (2H, m)。

20

実施例 3 (3)

## 6 - (3 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

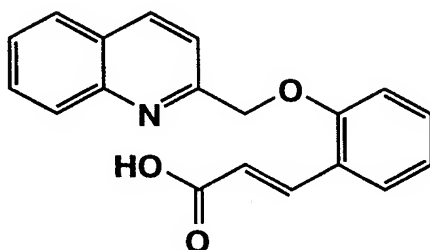


5 TLC: Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.74 (1H, dt, J=7.6, 1.8Hz), 7.55 (1H, d, J=7.6Hz), 7.29-7.13 (2H, m), 6.87-6.74 (3H, m), 5.22 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 1.79-1.53 (4H, m), 1.46 -1.25 (2H, m)。

## 10 実施例 3 (4)

(2E) - 3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペン酸



15

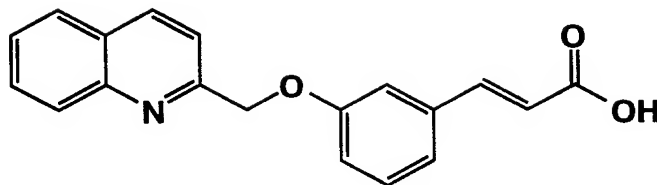
TLC: Rf 0.47 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  12.5-12.1 (1H, br), 8.45 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10-7.96 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=16.2Hz), 7.85-7.58 (4H, m), 7.37 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01 (1H, t, J=7.5Hz), 6.65 (1H, d, J=16.2Hz), 5.50 (2H, s)。

20

## 実施例 3 (5)

(2E) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ  
ペン酸



5

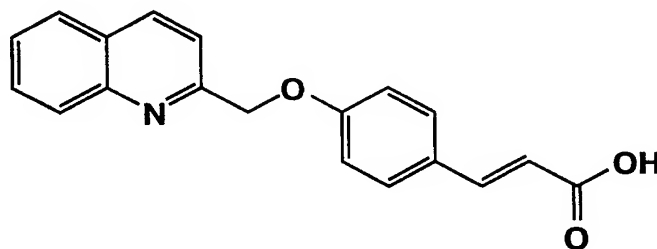
TLC: Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  12.6-12.2 (1H, br), 8.43 (1H, d, J=8.4Hz), 8.09-7.95 (2H, m), 7.86-7.58 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, d, J=16.0Hz), 7.46 (1H, br), 7.41-7.24 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 6.57 (1H, d, J=16.0Hz), 5.43 (2H, s)。

10

### 実施例 3 (6)

(2E) - 3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロ  
ペン酸



15

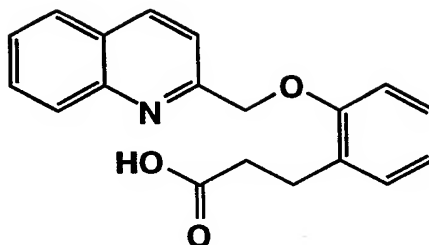
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  12.4-12.1 (1H, br), 8.42 (1H, d, J=8.6Hz), 8.08-7.96 (2H, m), 7.80 (1H, dt, J=7.5, 1.6Hz), 7.71-7.60 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, d, J=16.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 6.38 (1H, d, J=16.0Hz), 5.43 (2H, s)。

20

実施例 3 (7)

3 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸



5

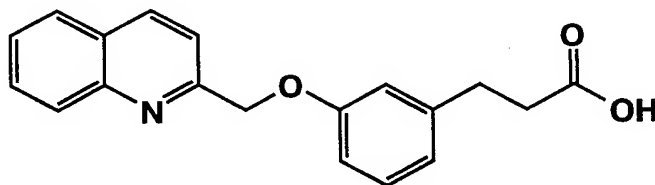
TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール=15:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26-7.11 (2H, m), 6.96-6.86 (2H, m), 5.42 (2H, s), 3.12 (2H, t, J=7.8Hz), 2.78 (2H, t, J=7.8Hz)。

10

実施例 3 (8)

3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸



15

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=15:1);

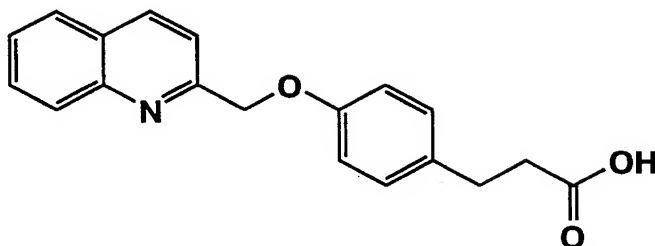
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.2Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78-7.68 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.55 (1H, t, J=8.2Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 6.93 (1H, br), 6.89-6.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz), 2.68 (2H, t, J=7.6Hz)。

20

実施例 3 (9)

3 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸

5



TLC : Rf 0.34 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

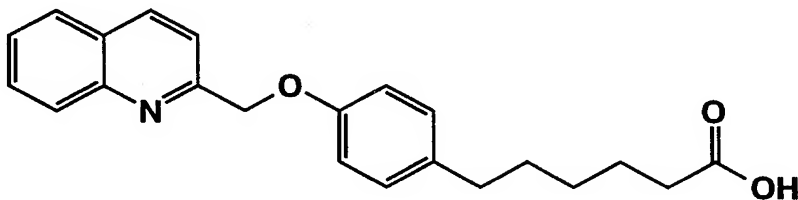
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.78-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.2Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 5.36 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 2.65 (2H, t, J=7.6Hz)。

10

実施例 3 (10)

6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

15



TLC : Rf 0.41 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.2Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.2Hz), 7.54 (1H, t, J=7.0Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 5.37 (2H, s), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz)。

20

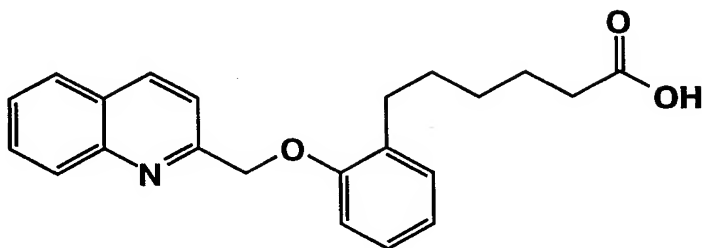


J=7.5Hz), 1.76-1.51 (4H, m), 1.46-1.28 (2H, m)。

### 実施例 3 (11)

6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5

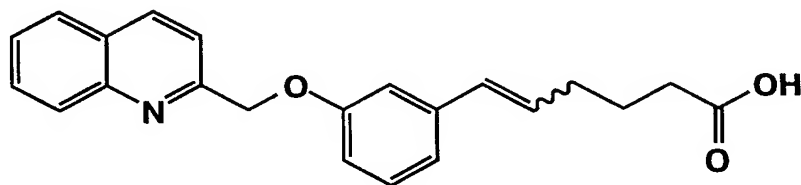


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.21-7.07 (2H, m, Ph), 6.95-6.85 (2H, m), 5.40 (2H, s), 2.76 (2H, t, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.71 (4H, m), 1.56-1.36 (2H, m)。

### 実施例 3 (12)

15 (5 E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸



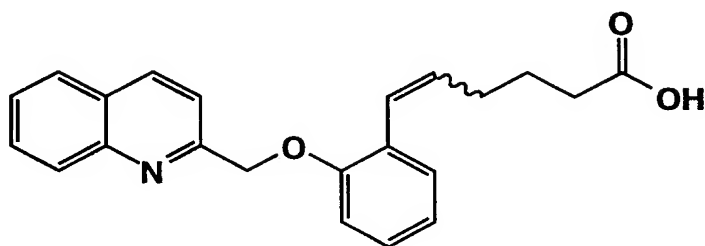
20 TLC: Rf 0.27, 0.20 (クロロホルム: メタノール=15:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.26-8.07 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.80-7.65 (2H, m),

7.55 (1H, t, J=7.5Hz), 7.29-7.15 (2H, m), 7.08-6.99 (1H, m), 6.98-6.80 (2H, m), 6.42 and 6.36 (1H, m), 5.42 and 5.41 (2H, s), 2.51-2.18 (4H, m), 1.91-1.68 (2H, m)。

### 実施例 3 (13)

- 5 (5 E Z) - 6 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸



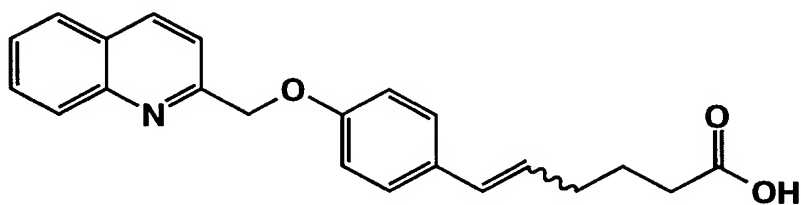
- 10 TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール=15:1);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.87-7.61 (3H, m), 7.59-7.40 (2H, m), 7.24-7.08 (1H, m), 6.99-6.82 (2+0.67H, m), 6.69 (0.33H, d, J=11.6Hz), 6.23 (0.67H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 5.73 (0.33H, dt, J=11.6, 7.5Hz), 5.42 and 5.39 (2H, each s), 2.50-2.27 (4H, m), 1.96-1.72 (2H, m)。

15

### 実施例 3 (14)

- (5 E Z) - 6 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 5 - ヘキセン酸



20

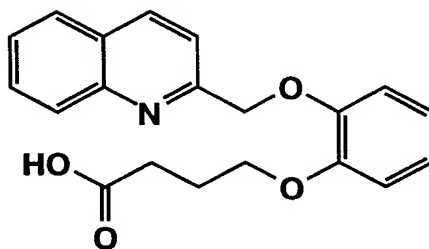
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19 (1H, d, J=8.6Hz), 8.11 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79-7.62 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0Hz), 7.26 and 7.20 (2H, each d, J=8.8Hz), 6.98 and 6.95 (2H, each d, J=8.8Hz), 6.38 (0.33H, d, J=11.4Hz), 6.34  
5 (0.67H, d, J=16.0Hz), 6.03 (0.67H, dt, J=16.0, 6.8Hz), 5.54 (0.33H, dt, J=11.4, 7.2Hz), 5.39 (2H, s), 2.47-2.17 (4H, m), 1.90-1.70 (2H, m)。

### 実施例 3 (15)

4 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ブタン酸

10



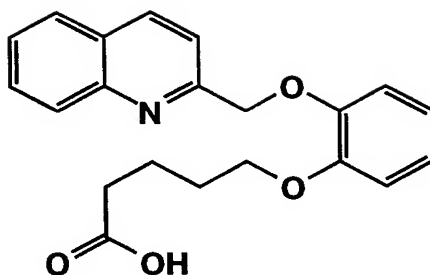
TLC: Rf 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20-8.27 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 6.83-7.04 (4H, m), 5.39 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=5.5Hz), 2.59 (2H, dd, J=6.4, 4.4Hz), 2.21-2.33 (2H, m)。

### 実施例 3 (16)

5 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ペンタン酸

20

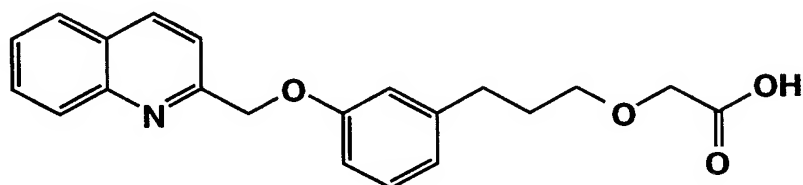


TLC: Rf 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (1H, d, J=8.6Hz), 8.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.68-7.84 (3H, m), 7.53 (1H, ddd, J=8.4, 6.0, 1.4Hz), 6.81-7.01 (4H, m), 5.42 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=5.9Hz), 2.51 (2H, t, J=6.7Hz), 1.86-1.98 (4H, m)。

### 実施例 3 (17)

2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロポキシ)酢  
10 酸

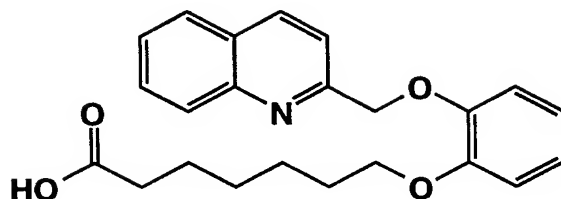


TLC: Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=3:1);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.22 (1H, d, J=9.2Hz), 8.16 (1H, d, J=9.2Hz), 7.69-7.85 (3H, m), 7.56 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 6.78-6.96 (3H, m), 5.42 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.53 (2H, t, J=6.2Hz), 2.69 (2H, t, J=7.3Hz), 1.92 (2H, m)。

### 20 実施例 3 (18)

## 7 - (2 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ヘプタン酸

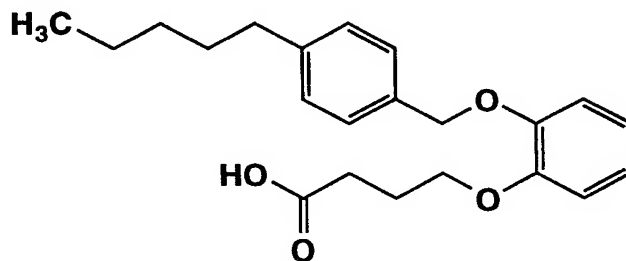


5 TLC:Rf 0.41 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.81-7.88 (2H, m), 7.74 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.8Hz), 7.51-7.59 (1H, m), 6.80-7.04 (4H, m), 5.49 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=6.0Hz), 2.38 (2H, t, J=6.9Hz), 1.38-1.94 (8H, m)。

## 10 実施例 3 (19)

## 4 - (2 - (4-ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ブタン酸

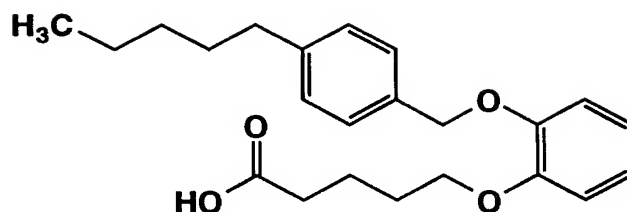


15 TLC:Rf 0.39 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (2H, d, J=8.1Hz), 7.18 (2H, d, J=8.1Hz), 6.87-6.97 (4H, m), 5.07 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=6.0Hz), 2.60-2.64 (4H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 1.53-1.68 (2H, m), 1.26-1.36 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

## 20 実施例 3 (20)

## 5 - (2 - (4-ペンチルベンジルオキシ) フェノキシ) ペンタン酸

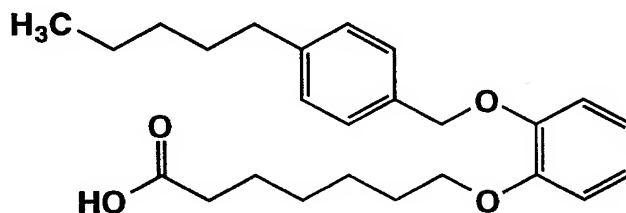


TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 7.17 (2H, d, J=8.0Hz), 6.82-6.98 (4H, m), 5.08 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=5.8Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.46 (2H, t, J=7.0Hz), 1.83-1.94 (4H, m), 1.53-1.69 (2H, m), 1.25-1.36 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

### 実施例 3 (21)

- 10 7 - ( 2 - ( 4 - ペンチルベンジルオキシ ) フェノキシ ) ヘプタン酸

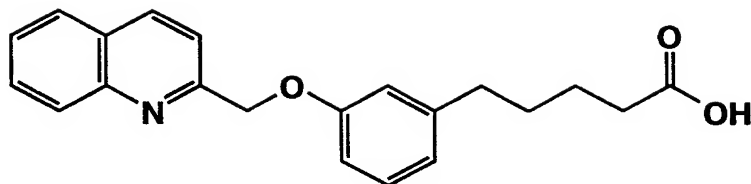


TLC : Rf 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (2H, d, J=8.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.2Hz), 6.81-6.96 (4H, m), 5.09 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.90 (14H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7Hz)。

### 実施例 3 (22)

- 20 5 - ( 3 - ( キノリン - 2 - イルメトキシ ) フェニル ) ペンタン酸

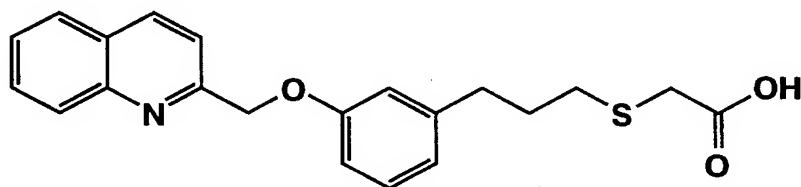


TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.0Hz), 7.18 (1H, t, J=7.5Hz), 6.90- 6.75 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.65-2.50 (2H, m), 2.45-2.30 (2H, m), 1.75-1.55 (4H, m)。

### 実施例 3 (23)

10 2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸

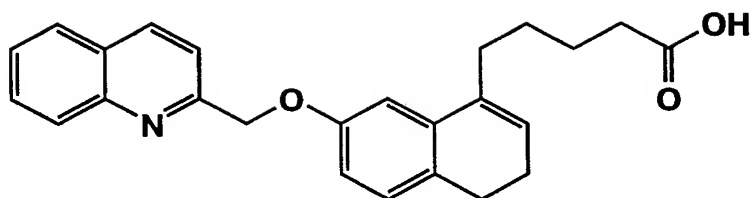


15 TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル);

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8.39 (1H, d, J=8.4Hz), 7.95-8.02 (2H, m), 7.77 (1H, ddd, J=7.0, 7.0, 1.4Hz), 7.56-7.67 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=7.7, 7.7Hz), 6.76-6.92 (3H, m), 5.33 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.50-2.64 (4H, m), 1.75- 1.89 (2H, m)。

### 20 実施例 3 (24)

5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフチル) ペンタン酸

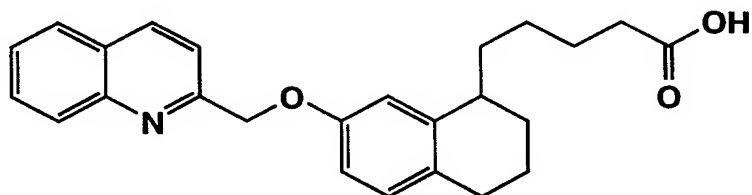


TLC: Rf 0.24 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

- 5 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8.39 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, d, J=7.0Hz), 7.77 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.56-7.68 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.0Hz), 6.79-6.90 (2H, m), 5.84 (1H, t, J=4.4Hz), 5.35 (2H, s), 2.55 (2H, t, J=7.8Hz), 2.32 (2H, t, J=7.2Hz), 2.08-2.15 (4H, m), 1.32-1.50 (4H, m)。

#### 10 実施例 3 (25)

5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)ペンタン酸



15

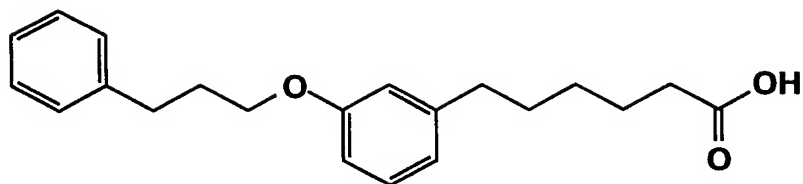
TLC: Rf 0.27 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)；

- NMR (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  8.38 (1H, d, J=8.4Hz), 8.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, d, J=7.0Hz), 7.77 (1H, ddd, J=8.4, 7.0, 1.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=8.6Hz), 6.73-6.84 (2H, m), 5.31 (2H, s), 2.54-2.64 (3H, m), 2.14  
20 (2H, t, J=7.4Hz), 1.23-1.74 (10H, m)。

#### 実施例 3 (26)



## 6 - (3 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル) ヘキサン酸

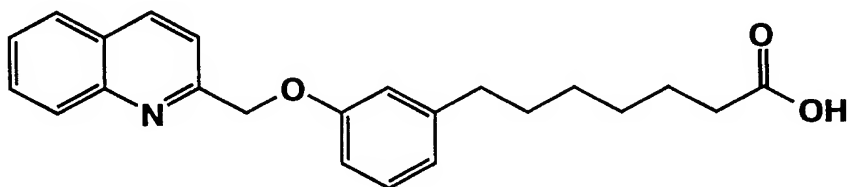


5 TLC: Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.11 (6H, m), 6.79-6.66 (3H, m), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz), 2.81 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 2.18-2.01 (2H, m), 1.76-1.53 (4H, m), 1.48-1.29 (2H, m)。

## 10 実施例 3 (27)

## 7 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸



15 TLC: Rf 0.44 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

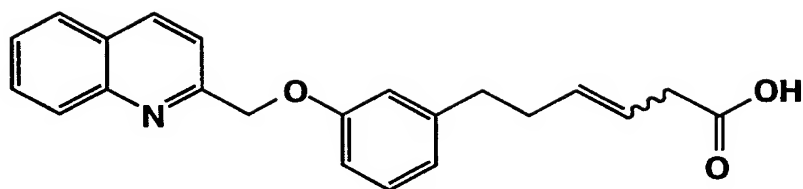
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.18 (1H, m), 6.90-6.75 (3H, m), 5.40 (2H, s), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.34 (2H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.40 (8H, m)。

20

## 実施例 3 (28)

## (3 E Z) - 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 3 - ヘ

キセン酸

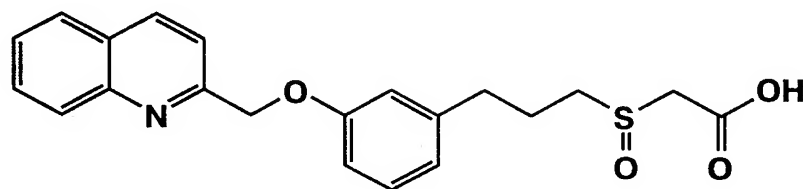


5 TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25-8.05 (2H, m), 7.95-7.50 (4H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 6.95-6.75 (3H, m), 5.70-5.40 (2H, m), 5.39 & 5.37 (2H, s), 3.10-3.00 (2H, m), 2.75-2.60 (2H, m), 2.50-2.25 (2H, m)。

#### 10 実施例 3 (29)

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピル) スルフィニル) 酢酸



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (クロロホルム: メタノール=3:1);

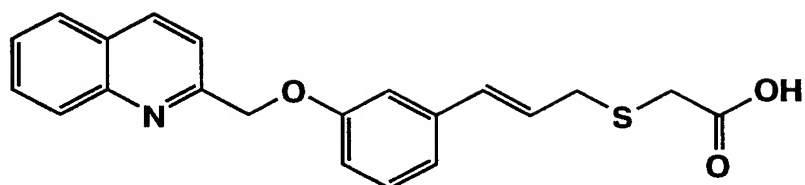
NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 8.27 (1H, d, J=8.3Hz), 8.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.70-7.89 (3H, m), 7.59 (1H, ddd, J=8.0, 7.2, 0.8Hz), 7.23 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 5.37 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.76-2.91 (4H, m), 2.14 (2H, m)。

20

#### 実施例 3 (30)

2 - ((2E Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) -

## 2-プロペニルチオ) 酢酸



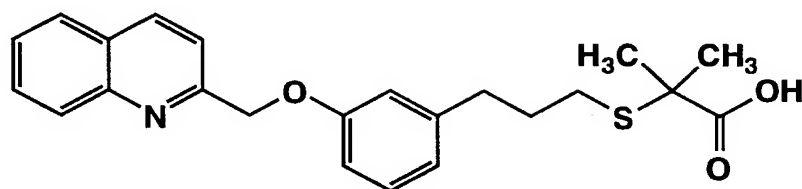
5 TLC: Rf 0.37 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.10 (1H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=16.0Hz), 6.17 (1H, dt, J=16.0, 7.5Hz), 5.41 (2H, s), 3.42 (2H, d, J=7.5Hz), 2.24 (2H, s)。

10

## 実施例 3 (31)

2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸



15

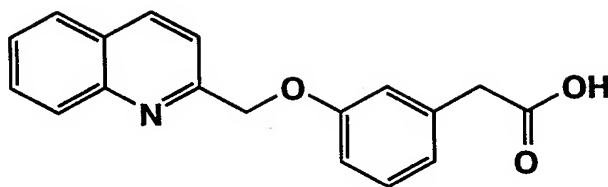
TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.26 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.71-7.80 (2H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=7.9, 7.9Hz), 7.03 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=8.1, 2.6Hz), 6.75 (1H, d, J=7.9Hz), 5.53 (2H, s), 2.62-2.72 (4H, m), 1.86 (2H, tt, J=6.6, 6.6Hz), 1.59 (6H, s)。

20

実施例 3 (3 2)

2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸



5

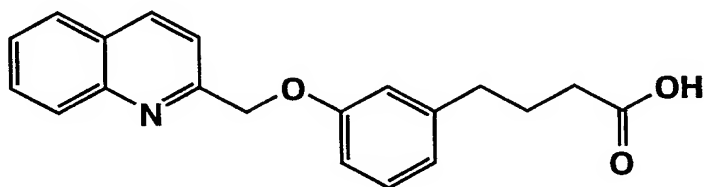
TLC : Rf 0.52 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.03 (1H, m), 7.00-6.90 (2H, m), 5.40 (2H, s), 3.64 (2H, s)。

10

実施例 3 (3 3)

4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



15

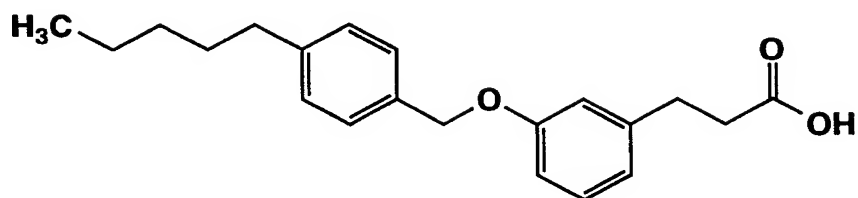
TLC : Rf 0.63 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95-6.75 (3H, m), 5.39 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35 (2H, t, J=7.5Hz), 1.95 (2H, m)。

20

実施例 3 (3 4)

## 3 - (3 - (4 - ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) プロパン酸

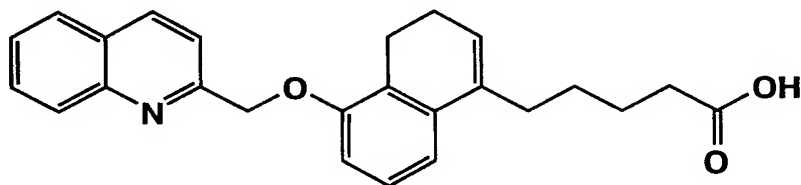


5 TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.17-7.36 (5H, m), 6.79-6.84 (3H, m), 5.00 (2H, s), 2.94 (2H, t, J=7.7Hz), 2.57-2.71 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.28-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.8Hz)。

## 10 実施例 3 (35)

5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフチル) ペンタン酸



15

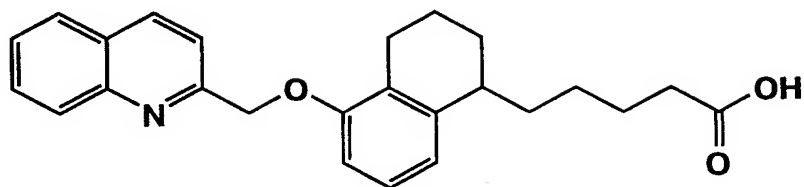
TLC: Rf 0.40 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.92 (1H, d, J=8.0Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 5.89 (1H, t, J=7.5Hz), 5.41 (2H, s), 2.91 (2H, t, J=8.0Hz), 2.46 (2H, t, J=8.0Hz), 2.39 (2H, t, J=7.5Hz), 2.26 (2H, m), 1.95-1.50 (4H, m)。

20

実施例 3 (36)

5- (5- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフチル) ペンタン酸



5

TLC: Rf 0.40 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

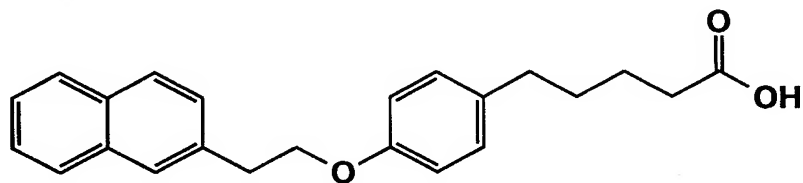
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.21 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.82 (1H, d, J=8.0Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0Hz), 5.38 (2H, s), 3.00-2.65 (3H, m), 2.39 (2H, t, J=7.5Hz), 2.00-1.30 (10H, m)。

10

実施例 3 (37)

5- (4- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸

15



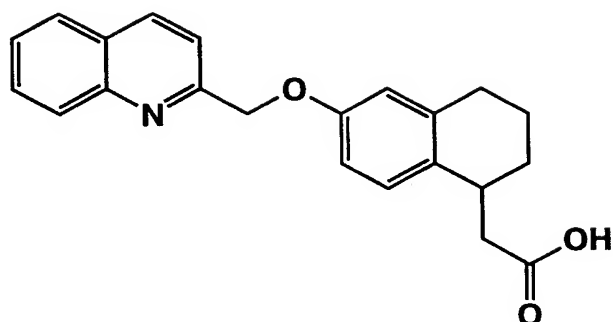
TLC: Rf 0.56 (クロロホルム: メタノール=20: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.90-7.70 (4H, m), 7.50-7.40 (3H, m), 7.05 (2H, d, J = 7.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.25 (2H, t, J = 7 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7 Hz), 2.55 (2H, t, J = 7 Hz), 2.35 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.80-1.50 (4H, m)。

20

実施例 3 (38)

2 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフチル) 酢酸



5

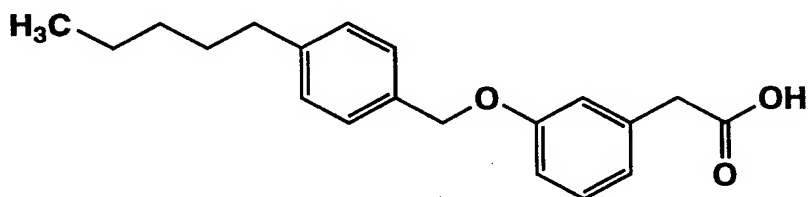
TLC : Rf 0.41 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.11 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.5Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.0, 8.0, 1.5Hz), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 6.75 (1H, d, J=8.5Hz), 5.37 (2H, s), 3.31 (1H, m), 2.74 (1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 2.73 (2H, m), 2.55 (1H, dd, J=9.0, 15.0Hz), 2.00-1.65 (4H, m)。

10

実施例 3 (39)

15 2 - (3 - (4 - ペンチルフェニルメトキシ) フェニル) 酢酸



TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

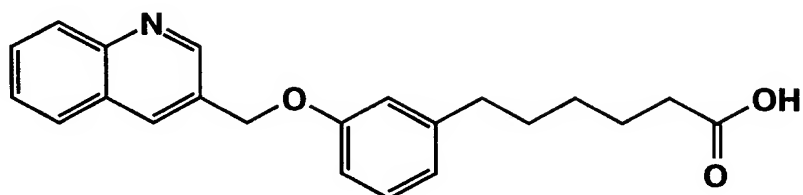
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.15 (5H, m), 6.95-6.85 (3H, m), 5.00 (2H, s), 3.65 (2H,

s), 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.60 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.90 (3H, t, J = 6.5 Hz)。

### 実施例 3 (40)

6 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸

5



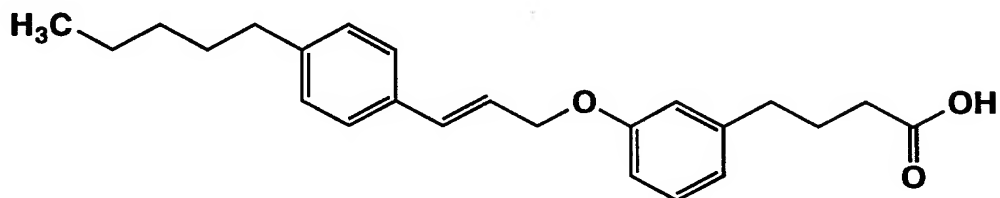
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.02 (1H, d, J=2.0Hz), 8.25 (1H, br), 8.15 (1H, d, J=8.5Hz),

10 7.84 (1H, d, J=8.5Hz), 7.73 (1H, dt, J=2.0, 8.5Hz), 7.57 (1H, t, J=8.5Hz), 7.20 (1H, t, J=8.0Hz), 6.90-6.77 (3H, m), 5.27 (2H, s), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 2.36 (2H, t, J=7.5Hz), 1.78-1.56 (4H, m), 1.48-1.26 (2H, m)。

### 実施例 3 (41)

15 4 - (3 - ((2E) - 3 - (4-ペンチルフエニル) - 2-プロペニルオキシ) フェニル) ブタン酸



20 TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33 (2H, d, J=8.3Hz), 7.20 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.3Hz),

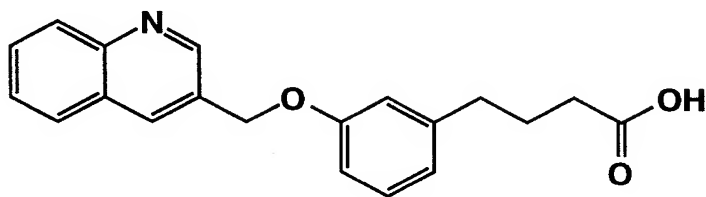
6.76-6.82 (3H, m), 6.71 (1H, dt, J=16.0, 1.2Hz), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.6Hz), 4.67



(2H, dd,  $J=5.6, 1.2\text{Hz}$ ), 2.66 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.38 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.97 (2H, tt,  $J=7.3, 7.3\text{Hz}$ ), 1.61 (2H, m), 1.27-1.34 (4H, m), 0.89 (3H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ )。

### 5 実施例 3 (42)

4 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸

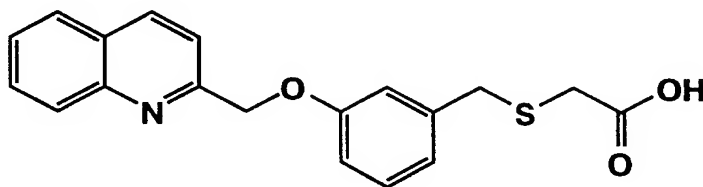


10 TLC:  $R_f$  0.41 (酢酸エチル) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  9.31 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.96 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.06-8.19 (2H, m), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.87-6.90 (3H, m), 5.43 (2H, s), 2.67 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.30 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.95 (2H, tt,  $J=7.4, 7.4\text{Hz}$ )。

### 15 実施例 3 (43)

2 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸



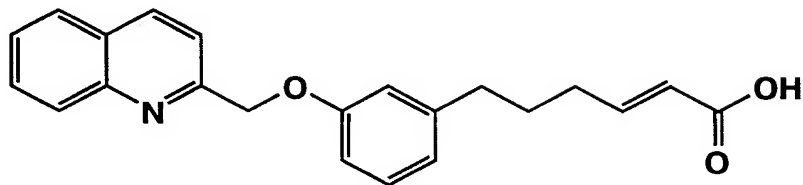
20 TLC:  $R_f$  0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3 + 3 \text{ drops of } \text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.21 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.67-7.85 (3H, m), 7.54 (1H, m), 7.22 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{Hz}$ ), 6.88-7.04

(3H, m), 5.35 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.04 (2H, s)。

### 実施例 3 (44)

(2E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサ-2-エン酸



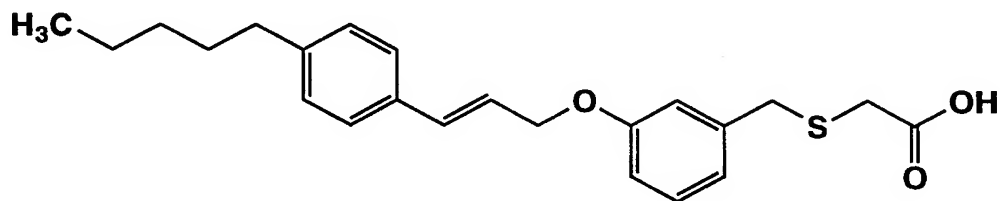
TLC: Rf 0.36 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 8.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=7.0, 7.0Hz, 1H), 7.03 (dt, J=15.0, 7.0Hz, 1H), 6.90-6.75 (m, 3H), 5.82 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.20 (dt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.76 (m, 2H)。

15

### 実施例 3 (45)

2-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニルメチルチオ)酢酸



20

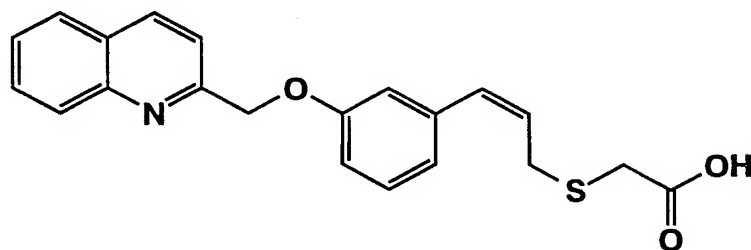
TLC: Rf 0.64 (クロロホルム:メタノール=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (1H, dd, J=7.8, 7.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0Hz), 6.83-6.95 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=15.8Hz), 6.36 (1H, dt, J=15.8, 6.0Hz), 4.69 (2H, d, J=6.0Hz), 3.83 (2H, s), 3.11 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 1.61 (2H, m), 1.26-1.35 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.6Hz)。

5

### 実施例 3 (46)

2 - ( (2 Z) - 3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) - 2 - プロペニルチオ) 酢酸



10

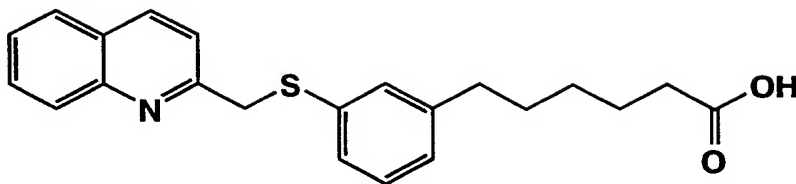
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 8.0, 8.0 1.5 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 11.0Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 11.0, 9.0Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (d, J = 9.0Hz, 2H), 3.28 (s, 2H)。

15

### 20 実施例 3 (47)

6 - (3 - (キノリン-2-イルメチルチオ) フェニル) ヘキサン酸



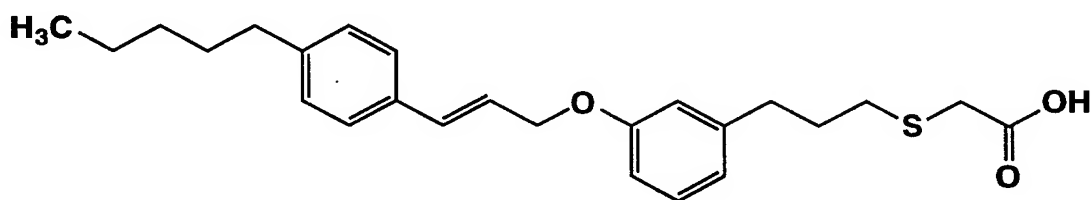
TLC: Rf 0.46 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.50 (br., 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.5, 1.5, 6.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 6.5, 6.5 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 1.5, 1.5, 6.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

10

### 実施例 3 (48)

2 - (3 - (3 - ((2E) - 3 - (4 - ペンチルフェニル) - 2 - プロペニルオキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸



15

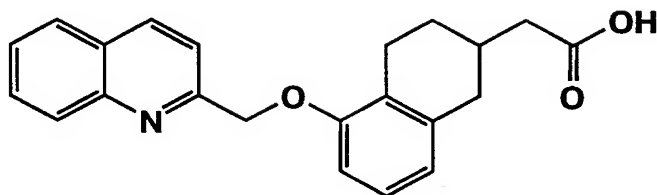
TLC: Rf 0.42 (クロロホルム: メタノール = 10: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 6.67-6.82 (m, 4H), 6.36 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.55-2.74 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 4H), 1.93 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

20

実施例 3 (49)

2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) 酢酸



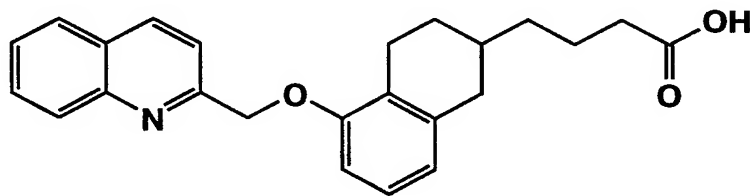
5

TLC: Rf 0.40 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H),  
7.99 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5  
10 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 6.81  
(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.75-  
2.35 (m, 2H), 2.29 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20-1.85 (m, 2H), 1.42 (m, 1H)。

実施例 3 (50)

15 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) ブタン酸



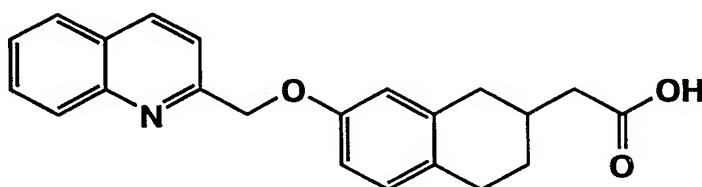
20 TLC: Rf 0.38 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd,  
J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

7.61 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.05-2.70 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 3H)。

### 5 実施例 3 (5 1)

2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) 酢酸



10

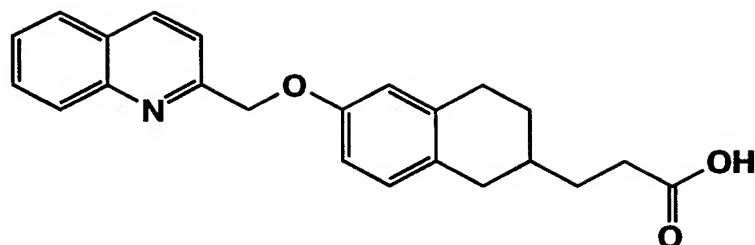
TLC : Rf 0.53 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.79 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.79 (dd,  $J = 4.5, 16.5$  Hz, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.39 (dd,  $J = 10.0, 16.0$  Hz, 1H), 2.26 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.37 (m, 1H)。

15

### 実施例 3 (5 2)

20 3 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフタレン-2-イル) プロパン酸

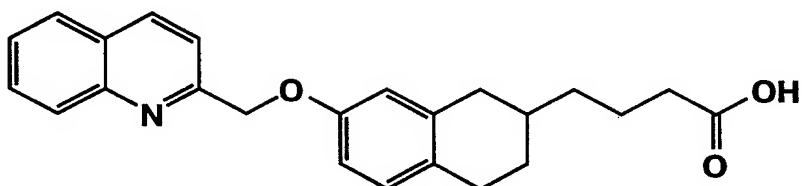


TLC: Rf 0.70 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),  
 5 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.75-1.45 (m, 3H), 1.28 (m, 1H)。

### 10 実施例 3 (53)

4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ  
 ナフタレン-2-イル)ブタン酸



15

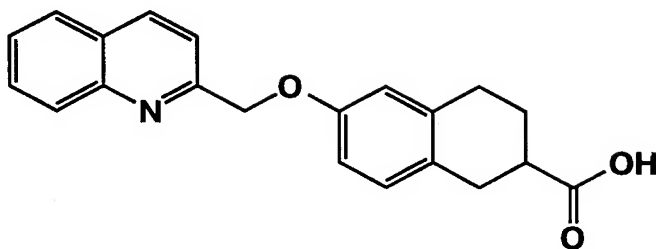
TLC: Rf 0.58 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),  
 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H),  
 20 5.30 (s, 2H), 2.85-2.60 (m, 3H), 2.30 (dd, J = 16.0, 10.5 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 3H)。

実施例 3 (54)

6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸

5



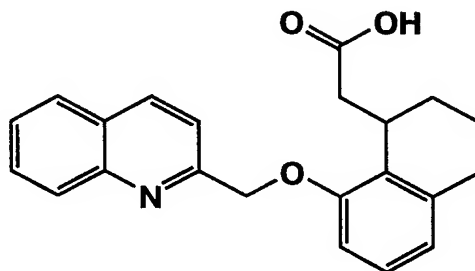
TLC: Rf 0.52 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H),

10 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 2.95-2.50 (m, 5H), 2.07 (m, 1H), 1.68 (m, 1H)。

実施例 3 (55)

15 2 - (8 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル) 酢酸



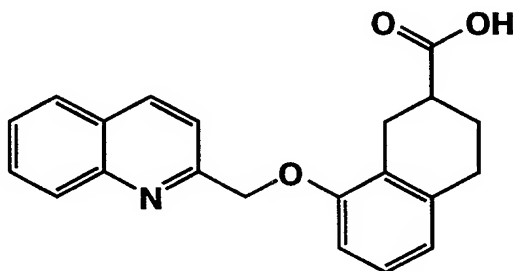
20 TLC: Rf 0.59 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);



NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.13 (br., 1H), 8.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.0$ , 1.0 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.0$ , 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J = 8.0$ , 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.0$ , 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.0$ , 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.82 (dd,  $J = 15.5$ , 2.5 Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.32 (dd,  $J = 15.5$ , 11.0 Hz, 1H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

### 実施例 3 (56)

8 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イルカルボン酸

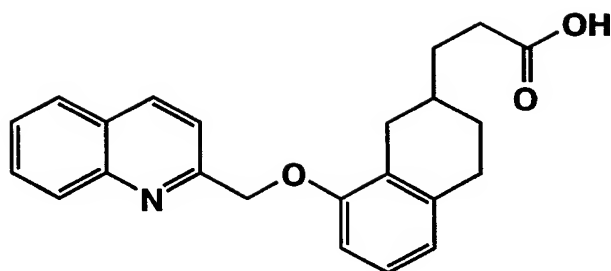


TLC:  $R_f$  0.63 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.0$ , 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8.0$ , 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd,  $J = 8.0$ , 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.62 (ddd,  $J = 8.0$ , 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.0$ , 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.90-2.55 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)。

### 実施例 3 (57)

3 - (8 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) プロパン酸



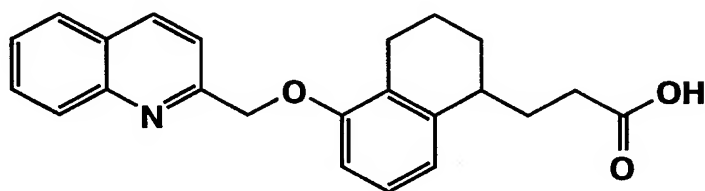
TLC: Rf 0.59 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H),
- 10 1.80-1.50 (m, 3H), 1.30 (m, 1H)。

### 実施例 3 (58)

3 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフチル) プロパン酸

15



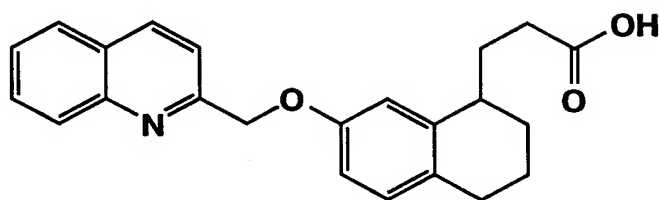
TLC: Rf 0.28 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.83
- 20

(d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.90-2.50 (m, 3H), 2.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H)。

### 実施例 3 (59)

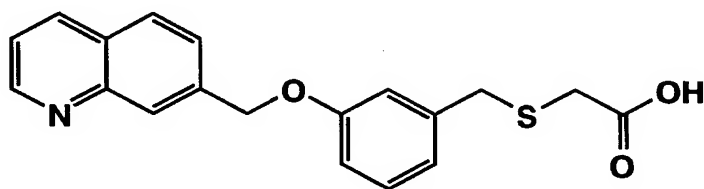
- 5 3-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸



- 10 TLC:  $R_f$  0.28 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);  
 NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H),  
 7.98 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.5$   
 Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J =$   
 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.26 (t,  $J$   
 15 = 8.0 Hz, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H)。

### 実施例 3 (60)

- 2-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸



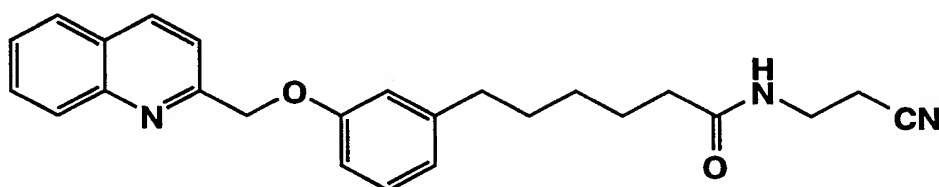
20

TLC:  $R_f$  0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.90 (m, 1H), 8.40 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 6$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7, 3.5$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.05-6.85 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.10 (s, 2H)。

## 5 参考例 11

N- (2-シアノエチル) -6- (3- (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサンアミド



10

実施例 3 で製造した化合物 (3.25 g)、3-アミノプロピオニトリル (0.84 m l) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (189 m g) を塩化メチレン (90 m l) に溶解し、氷冷下、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (2.67 g) を加えた後、室温で 10 時間攪拌した。反応  
15 混合溶液を塩化メチレンで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (3.63 g) を得た。

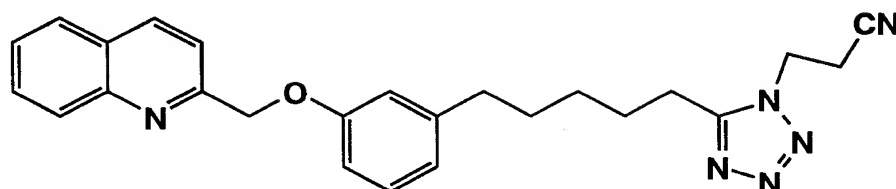
TLC :  $R_f$  0.41 (クロロホルム：メタノール=20：1)；

20 NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8.19 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.55 (1H, dt,  $J=8.4, 1.4$ Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.8$ Hz), 6.88-6.74 (3H, m), 6.04-5.84 (1H, br), 5.38 (2H, s), 3.54-3.42 (2H, m), 2.66-2.50 (4H, m), 2.16 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 1.74-1.53 (4H, m), 1.41-1.20 (2H, m)。

参考例 1 2

2 - (3 - (5 - (1 - (2 - シアノエチル) テトラゾール - 5 - イル) ペンチル) フェノキシメチル) キノリン

5



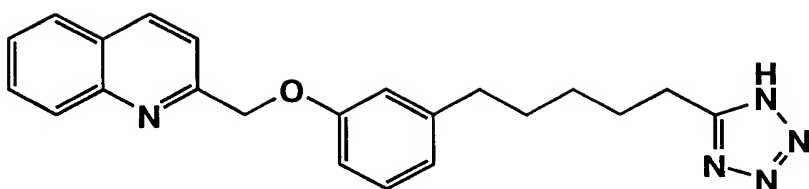
参考例 1 1 で製造した化合物 (1.00 g) を塩化メチレン (25 m l) に溶解し、氷冷下、5 塩化リン (537 m g) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で 2 時間  
10 攪拌した。反応混合溶液を -5℃ に冷却後、トリメチルシリルアジド (0.64 m l) を加え、室温で 10 時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、下記物性値を有する標  
15 題化合物 (1.05 g) を得た。

TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.4Hz), 8.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.79-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4Hz), 7.54 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.8, 7.2Hz), 6.87 (1H, br), 6.79 (2H, m), 5.38 (2H, s), 4.48 (2H, t, J=6.8Hz), 3.06  
20 (2H, t, J=6.8Hz), 2.85 (2H, t, J=7.8Hz), 2.60 (2H, t, J=7.4Hz), 1.86 (2H, qui, J=7.4Hz), 1.76-1.54 (2H, m), 1.52-1.31 (2H, m)。

実施例 4

2 - (3 - (5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ペンチル) フェノキシメ  
25 チル) キノリン



参考例 12 で製造した化合物 (1.05 g) をメタノール (25 ml) に溶解し、  
 5 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応  
 混合溶液に 1 N 塩酸 (10 ml) を加えた後、メタノールを減圧留去した。水層  
 を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、  
 下記物性値を有する本発明化合物 (699 mg) を得た。

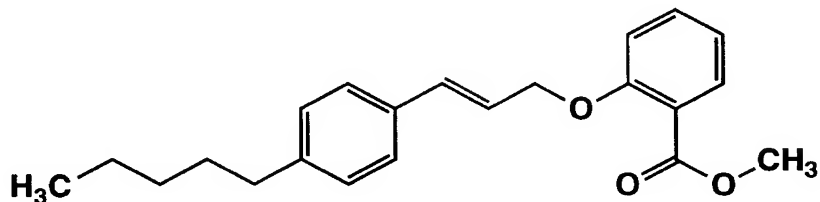
TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール=20:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.87 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80-7.68 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.58 (1H, t, J=8.0Hz), 7.15 (1H, t, J=8.0Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 6.64 (1H, br), 5.39 (2H, s), 2.98 (2H, t, J=7.4Hz), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 1.79 (2H, qui, J=7.4Hz), 1.53 (2H, qui, J=7.0Hz), 1.38-1.17 (2H, m)。

15

#### 実施例 5

2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



20

水素化ナトリウム (1.3 g) のジメチルホルムアミド (35 ml) 懸濁液に、  
 2 - ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル (5.3 g) のジメチルホルムアミド (30

- m l) 溶液を 0℃にて加えた後、室温で 10 分間攪拌した。反応混合溶液に 4-ペンチルシンナミルクロリド (8.3 g、特開昭 60-142936 号明細書、参考例 2 記載化合物) のジメチルホルムアミド (35 m l) 溶液を加え、60℃で 3 時間攪拌した。反応混合溶液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製し、標題化合物 (8.4 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 1 記載化合物) を得た。

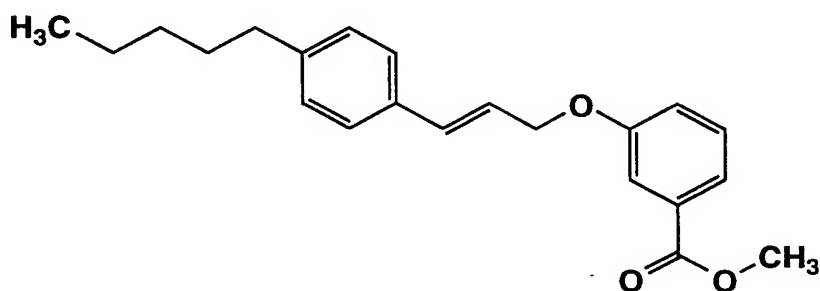
#### 実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (4)

- 10 実施例 5 において、2-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステルの代わりに、3-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステル、4-ヒドロキシ安息香酸・メチルエステルおよび 2-メルカプト安息香酸・メチルエステルを用いて実施例 5 と同様の操作を行ない、実施例 5 (1) ~ 5 (3) の化合物を製造した。また、4-ペンチルシンナミルクロリドの代わりに 4-メチルシンナミルクロリドを用いて実施例 5 と同様の操作を行ない、実施例 5 (4) の化合物を製造した。

#### 実施例 5 (1)

3- (4-ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル

20



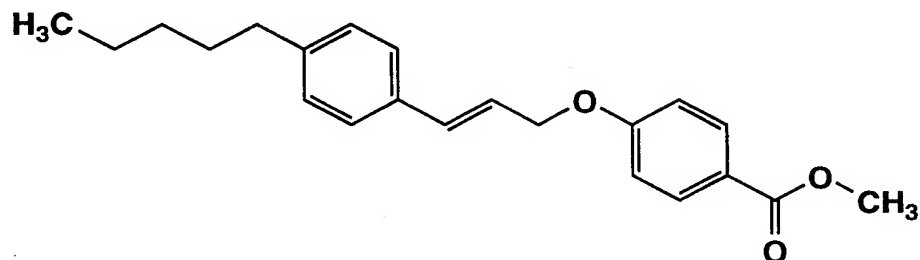
TLC : R<sub>f</sub> 0.61 (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.70-7.60 (2H, m), 7.40-7.25 (3H, m), 7.20-7.10 (3H, m), 6.73

(1H, d, J=16.0Hz), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 6.0Hz), 4.73 (2H, d, J=6.0Hz), 3.92 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.50-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

### 実施例 5 (2)

#### 5 4 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル

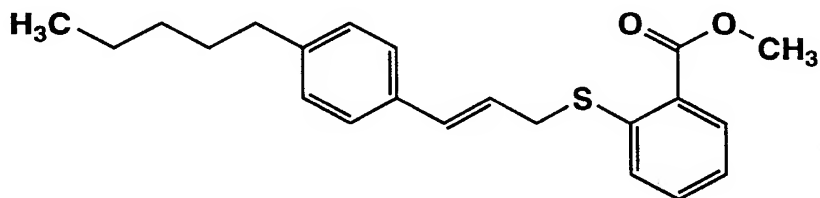


TLC: Rf 0.30 (ヘキサン：酢酸エチル=9：1)；

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.00 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0Hz), 6.88 (2H, d, J=9.0Hz), 6.72 (1H, d, J=16.0Hz), 6.34 (1H, dt, J=16.0, 6.0Hz), 4.74 (2H, d, J=6.0Hz), 3.88 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

### 15 実施例 5 (3)

#### 2 - (4 - ペンチルシンナミルチオ) 安息香酸・メチルエステル



20 TLC: Rf 0.31 (ヘキサン：酢酸エチル=9：1)；

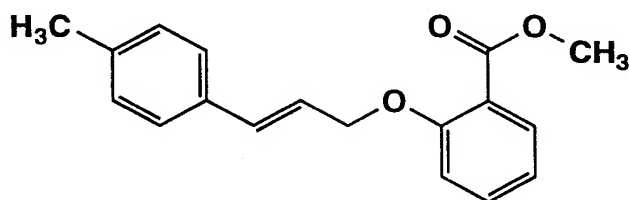
NMR(CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.95 (1H, d, J=7.0Hz), 7.50-7.35 (2H, m), 7.26 (2H, d,



J=8.5Hz), 7.25-7.10 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.5Hz), 6.62 (1H, d, J=16.0Hz), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.92 (3H, s), 3.77 (2H, d, J=7.0Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.88 (3H, t, J=7.5Hz)。

## 5 実施例 5 (4)

2 - (4 - メチルシンナミルオキシ) 安息香酸・メチルエステル



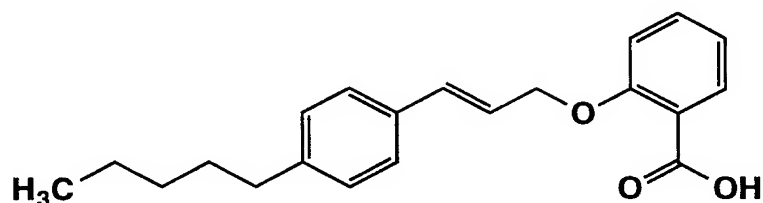
10 TLC: Rf 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (1H, dd, J=1.5, 7.5Hz), 7.45 (1H, ddd, J=1.5, 7.5, 7.5Hz), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz), 7.13 (2H, d, J=8.0Hz), 7.05-6.90 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=16.0Hz), 6.37 (1H, dt, J=16.0, 5.5Hz), 4.78 (2H, d, J=5.5Hz), 3.91 (3H, s), 2.34 (3H, s)。

15

## 実施例 6

2 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸



20

実施例 5 で製造した化合物 (8.38 g) のメタノール-テトロヒドロフラン混合溶液 (100 ml、1:1) に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml) を加え、

室温で1晩攪拌した。反応混合溶液に1 N塩酸(50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。ヘキサンと酢酸エチルを用いて再結晶を行ない、本発明化合物(7.39 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物)を得た。

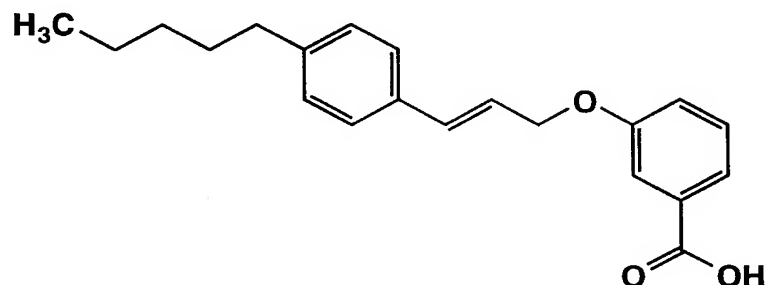
5

#### 実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (4)

実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (4) で製造した化合物を、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

#### 10 実施例 6 (1)

3 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸



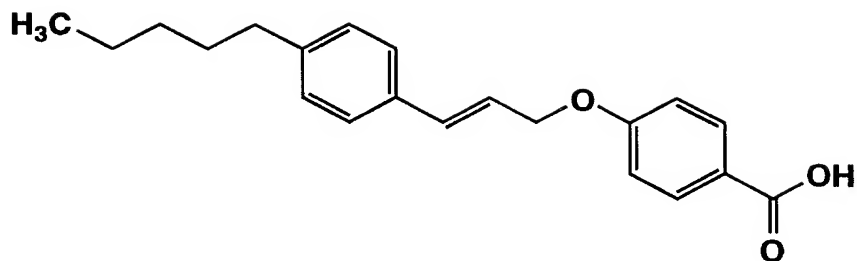
15 TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ 7.60-7.45 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.20 (1H, m), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 6.74 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5Hz), 4.77 (2H, d, J=5.5Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=7.5Hz)。

20

#### 実施例 6 (2)

4 - (4 - ペンチルシンナミルオキシ) 安息香酸

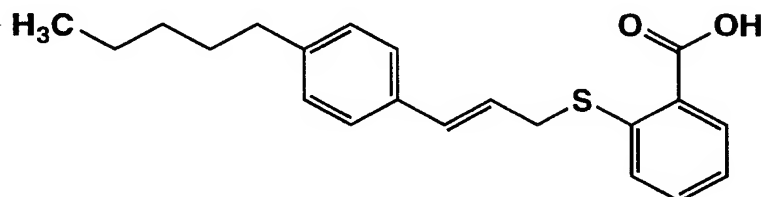


TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  7.89 (2H, d, J=9.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.16 (2H, d, J=8.0Hz), 7.06 (2H, d, J=9.0Hz), 6.75 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0Hz), 4.78 (2H, d, J=6.0Hz), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.86 (3H, t, J=7.5Hz)。

#### 実施例 6 (3)

10 2 - (4 - ペンチルシンナミルチオ) 安息香酸

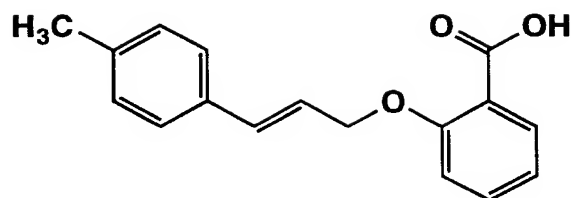


TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  13.00 (1H, br.), 7.87 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55-7.45 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.10 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=8.0Hz), 6.66 (1H, d, J=16.0Hz), 6.28 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.80 (2H, d, J=7.0Hz), 2.53 (2H, t, J=7.5Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.40-1.10 (4H, m), 0.85 (3H, t, J=7.5Hz)。

#### 20 実施例 6 (4)

2 - (4 - メチルシンナミルオキシ) 安息香酸

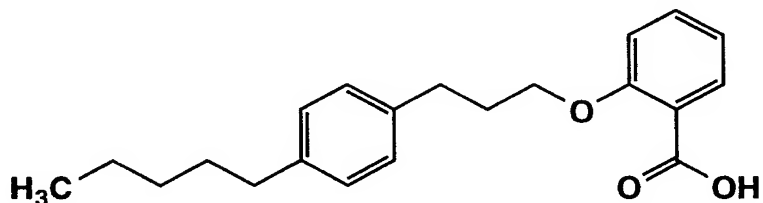


TLC: Rf 0.52 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

- 5 NMR ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12.6 (1H, br.), 7.65 (1H, dd,  $J=1.5, 7.5$ Hz), 7.49 (1H, ddd,  $J=1.5, 7.5, 7.5$ Hz), 7.36 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=7.5, 1.5$ Hz), 7.16 (2H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.00 (1H, ddd,  $J=1.0, 7.5, 7.5$ Hz), 6.80 (1H, d,  $J=16.0$ Hz), 6.42 (1H, dt,  $J=16.0, 5.5$ Hz), 4.78 (2H, d,  $J=5.5$ Hz), 2.29 (3H, s)。

#### 10 実施例 7

2 - ( 3 - ( 4 - ペンチルフエニル ) プロポキシ ) 安息香酸

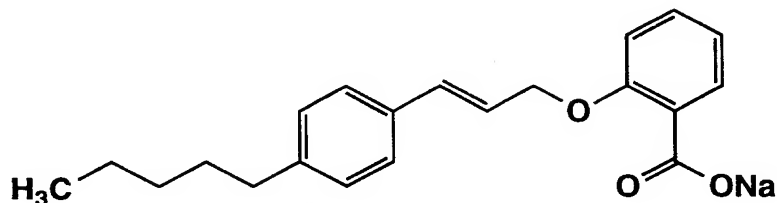


- 15 実施例 6 で製造した化合物 (98 m g) とロジウム-塩化アルミニウム (20 m g) をメタノール (10 m l) に加え、水素雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製し、下記物性を有する本発明化合物 (42 m g) を得た。
- 20 TLC: Rf 0.58 (水：メタノール：クロロホルム=1：10：100)；
- NMR ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$ Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J=2.0, 8.0, 8.0$ Hz), 7.13 (1H, ddd,  $J=1.0, 8.0, 8.0$ Hz), 7.11 (4H, s), 6.99 (1H, dd,  $J=1.0, 8.0$ Hz),

4.24 (2H, t, J=6.5Hz), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.35-2.15 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.5Hz)。

### 実施例 8

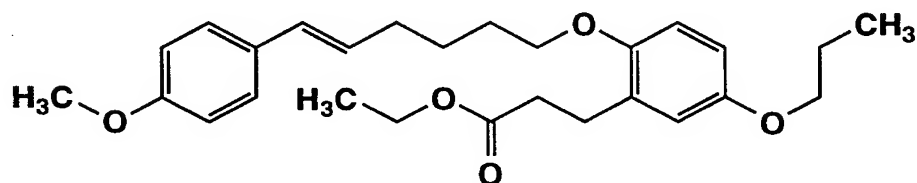
#### 5 2 - ( 4 - ペンチルシンナミルオキシ ) 安息香酸 ・ ナトリウム塩



実施例 6 で製造した化合物 (5.0 g) のメタノール (30 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄後、乾燥し、本発明化合物 (3.32 g、特開昭 60-142936 号明細書、実施例 4 記載化合物) を得た。

### 実施例 9

#### 15 3 - ( 1 - ( ( 5 E ) - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - ヘキセニルオキシ ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル ) プロパン酸 ・ エチルエステル



20 60%水素化ナトリウム (0.96 g) にジメチルホルムアミド (50 ml) を加えて氷冷下攪拌した。反応液に 3 - ( 1 - ヒドロキシー 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル ) プロパン酸 ・ エチルエステル (5.04 g、特開平 3-261752 号明細書記載の方法に従って製造した。) のジメチルホルムアミド (45 ml) 溶液を滴

下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液に (5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルブロミド (6.46 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (6.90 g) を得た。

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)；

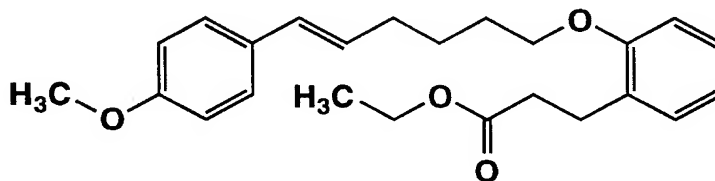
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.69-6.75 (3H, m), 6.35 (1H, d, J=17.0Hz), 6.08 (1H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 3.93 (2H, t, J=6.2Hz), 3.85 (2H, t, J=6.7Hz), 3.80 (3H, s), 2.85-2.95 (2H, m), 2.56-2.63 (2H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 1.58-1.90 (6H, m), 1.22 (3H, t, J=6.7Hz), 1.01 (3H, t, J=7.2Hz)。

#### 実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (2)

実施例 9 において、3 - (1 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・エチルエステルまたはその誘導体に、(5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルブロミドまたはその誘導体を実施例 9 と同様にして作用させることにより、下記の本発明化合物を得た。

#### 20 実施例 9 (1)

3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ)ベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・エチルエステル



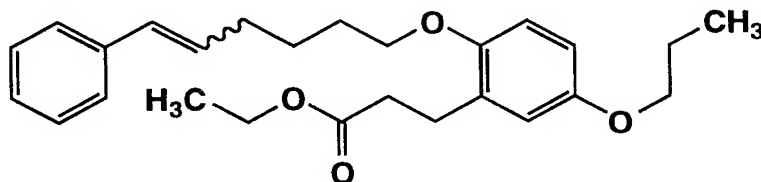
TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.15 (2H, d, J=7.4Hz), 6.80-6.89 (4H, m), 6.36 (1H, d, J=16.2Hz), 6.09 (1H, dd, J=16.2, 7.0Hz), 4.11 (2H, q, J=7.2Hz), 3.99 (2H, t, J=6.2Hz), 3.80 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=9.4Hz), 2.60 (2H, t, J=8.0Hz), 2.27 (2H, q, J=7.0Hz), 1.80-1.95 (2H, m), 1.62-1.73 (2H, m), 1.22 (3H, t, J=7.2Hz)。

### 実施例 9 (2)

3 - (1 - ((5 E Z) - 6 - フェニル - 5 - ヘキセニルオキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸・エチルエステル

10

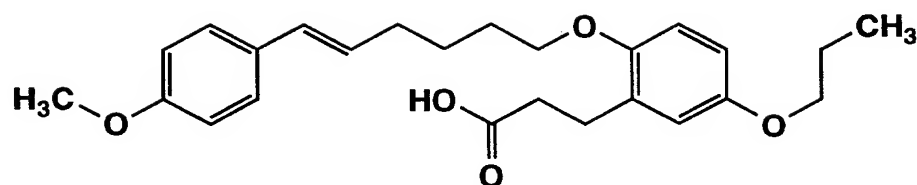


TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.19-7.38 (5H, m), 6.65-6.77 (3H, m), 6.38- 6.47 (1H, m), 6.23 (0.5H, dt, J=15.9, 6.5Hz, E-isomer), 5.68 (0.5H, dt, J=11.5, 7.3Hz, Z-isomer), 4.11 (2H, q, J=7.0Hz), 3.81-3.97 (4H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.24-2.46 (2H, m), 1.59-1.90 (6H, m), 1.18-1.26 (3H, m), 1.02 (3H, t, J=7.0Hz)。

### 実施例 10

20 3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル) プロパン酸



- 実施例 9 で製造した化合物 (5.49 g) をエタノール (38 ml) およびテトラヒドロフラン (62 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (37.4 ml) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1→酢酸エチル) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.59 g、特開平 3-261752 号明細書、実施例 21 記載化合物) を得た。

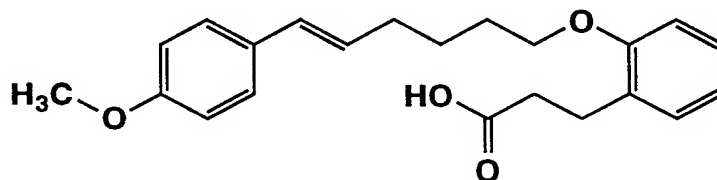
10

#### 実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (2)

実施例 9 (1) ~ 9 (2) で製造した化合物を実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、下記の本発明化合物を得た。

#### 15 実施例 10 (1)

3 - (1 - ((5 E) - 6 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - ヘキセニルオキシ) ベンゼン - 2 - イル) プロパン酸



20

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) ;

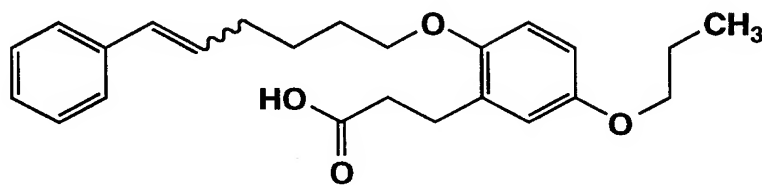
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.28 (2H, d, J=7.4Hz), 7.16 (2H, d, J=7.4Hz), 6.81-6.90 (4H, m), 6.36 (1H, d, J=16.0Hz), 6.08 (1H, dt, J=16.0, 6.8Hz), 3.99 (2H, t, J=6.0Hz),



3.80 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 2.27 (2H, dd, J=7.0, 7.0Hz), 1.80-1.93 (2H, m), 1.58-1.72 (2H, m)。

### 実施例 10 (2)

- 5 3 - ( 1 - ( ( 5 E Z ) - 6 - フェニル - 5 - ヘキセニルオキシ ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル ) プロパン酸



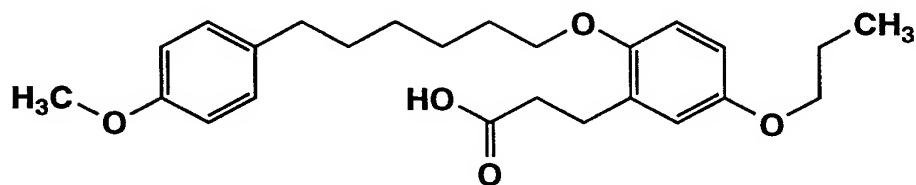
- 10 TLC : Rf 0.53 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.18-7.37 (5H, m), 6.66-6.75 (3H, m), 6.37-6.47 (1H, m), Z:6.22 (0.5H, ddd, J=14.4, 7.2, 7.2Hz), E:5.68 (0.5H, ddd, J=15.8, 6.4, 6.4Hz), 3.94 (2H, t, J=6.2Hz), 3.85 (2H, t, J=6.6Hz), 2.89-2.96 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 2.23-2.42 (2H, m), 1.58-1.91 (6H, m), 1.02 (3H, t, J=7.2Hz)。

15

### 実施例 11

- 3 - ( 1 - ( 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) ヘキシルオキシ ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル ) プロパン酸



20

実施例 10 で製造した化合物を参考例 4 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

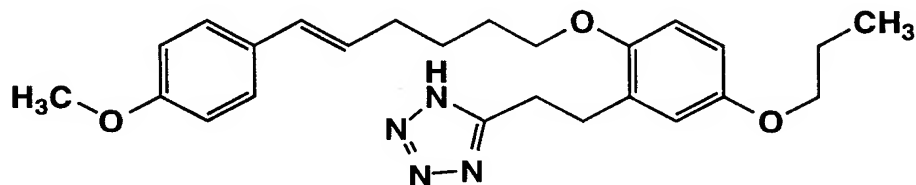
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.10 (2H, d, J = 7 Hz), 6.80 (2H, d, J = 7 Hz), 6.85-6.70 (3H, m), 3.95-3.80 (4H, m), 3.80 (3H, s), 2.90 (2H, br), 2.85 (2H, br), 2.55 (2H, t, J = 7.5 Hz), 1.85-1.20 (10H, m), 1.00 (3H, t, J = 7.5 Hz)。

5

### 実施例 1 2

1 - ( ( 5 E ) - 6 - ( 4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル ) - 5 - ヘ キ セ ニ ル オ キ シ ) -  
2 - ( 2 - ( 1 H - テ ト ラ ゾ ー ル - 5 - イ ル ) エ チ ル ) - 4 - プ ロ ポ キ シ ベ ン  
ゼ ン

10



実施例 1 0 で製造した化合物を参考例 1 1 → 参考例 1 2 → 実施例 4 と同様の  
目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

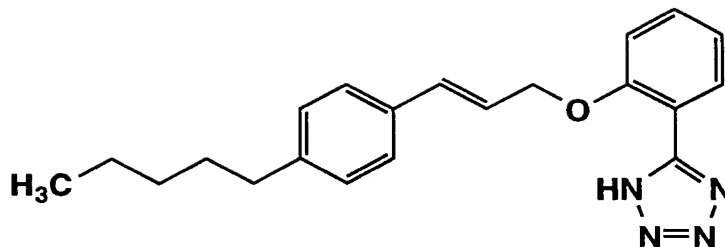
15 TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 6.65-6.74 (3H, m), 6.32 (1H, d, J=16.0Hz), 6.04 (1H, dt, J=16.0, 7.0Hz), 3.96 (2H, t, J=6.4Hz), 3.79 (2H, t, J=6.4Hz), 3.78 (3H, s), 3.33 (2H, t, J=6.8Hz), 3.09 (2H, t, J=6.8Hz), 2.23 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.52-1.90 (6H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz)。

20

### 実施例 1 2 ( 1 )

4 - ( ( 1 E ) - 3 - ( 2 - ( テ ト ラ ゾ ー ル - 5 - イ ル ) フ ェ ノ キ シ ) - 1 -  
プ ロ ペ ニ ル ) - 1 - ペ ン チ ル ベ ン ゼ ン



実施例 6 で製造した化合物を実施例 1 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

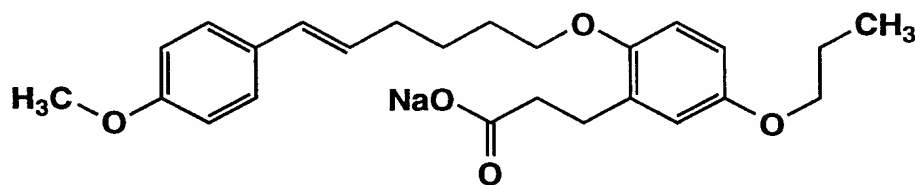
5 TLC : Rf 0.51 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.47 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz), 7.54 (1H, ddd, J=2.0, 8.0, 8.0Hz), 7.36 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25-7.10 (4H, m), 6.81 (1H, d, J=16.0Hz), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5Hz), 4.94 (2H, d, J=6.5Hz), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.50 (2H, m), 1.45-1.20 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=6.5Hz)。

10

### 実施例 1 3

3 - ( 1 - ( ( 5 E ) - 6 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - ヘキセニルオキシ ) - 4 - プロポキシベンゼン - 2 - イル ) プロパン酸・ナトリウム塩



15

実施例 1 0 で製造した化合物 (5.59 g) の 1,4-ジオキサン (100 m l) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11.1 m l) を滴下し、室温で 5 分間攪拌した。反応混合溶液を凍結乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

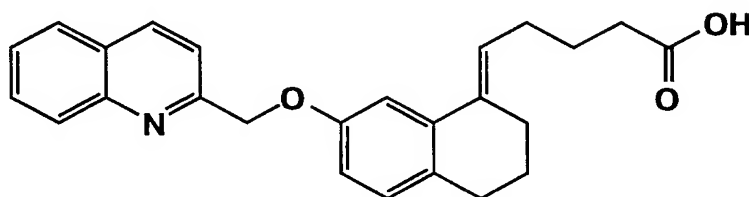
20 TLC : Rf 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 6.76 (2H, d, J=8.5Hz), 6.51-6.70 (3H,

m), 6.22 (1H, d, J=16.0Hz), 5.85-6.02 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.68-3.85 (4H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 2.35-2.47 (2H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 1.59-1.80 (4H, m), 1.38-1.45 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.4Hz)。

## 5 実施例 14

(5E)-5-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)ペンタン酸



10

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5.65 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、氷冷下、t-ブトキシカリウム (2.86 g) を加えて、室温まで昇温し、1時間30分撹拌した。反応混合溶液に7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (3.22 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えて、室温で3時間撹拌し、還流下、一晚撹拌した。反応混合溶液を室温まで冷却後、冷塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する本発明化合物 (2.37 g) を得た。

20 TLC: Rf 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3);

NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.41 (1H, d, J=8.6Hz), 7.97-8.05 (2H, m), 7.79 (1H, ddd, J=8.2, 6.8, 1.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz), 7.58-7.67 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=2.5Hz), 7.00 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.4, 2.5Hz), 5.99 (1H, t, J=7.0Hz), 5.37 (2H, s), 2.62 (2H, t, J=6.2Hz), 2.38 (2H, t, J=5.8Hz), 2.11-2.28 (4H, m), 1.57-1.75 (4H,

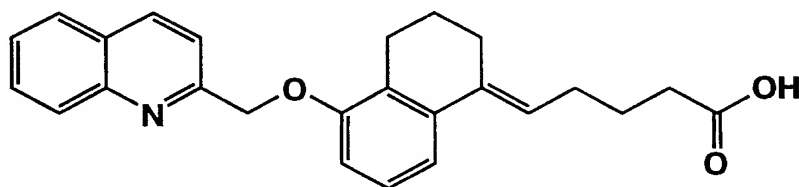
25 m)。

実施例 14 (1) ~ 実施例 14 (4)

7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンまたは相当する誘導体に、4 - カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミドまたは相当する誘導体を実施例 14 と同様に反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 14 (1)

(5 E) - 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸



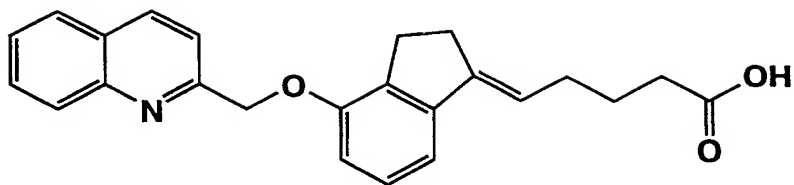
TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.77 (1H, d, J=8.0Hz), 5.99 (1H, t, J=7.5Hz), 5.39 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.5Hz), 2.47 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=7.5Hz), 2.29 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m)。

20

実施例 14 (2)

(5 E) - 5 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) 1 - インダリデン) ペンタン酸

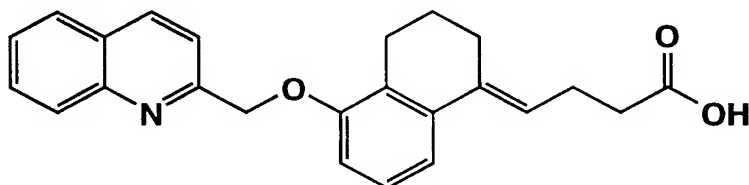


TLC: Rf 0.56 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR ( $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.20-7.05 (2H, m), 6.83 (1H, m), 5.93 (1H, m), 5.40 (2H, s), 2.98 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.27 (2H, t, J=7.5Hz), 2.17 (2H, m), 1.67 (2H, m)。

#### 実施例 14 (3)

10 (4E) - 4 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) ブタン酸



15 TLC: Rf 0.65 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

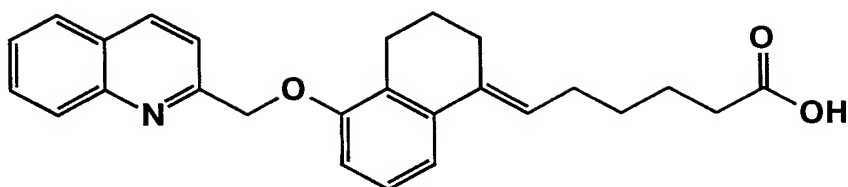
NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 5.99 (1H, m), 5.39 (2H, s), 2.89 (2H, t, J=6.5Hz), 2.65-2.45 (6H, m), 1.88 (2H, m)。

20

#### 実施例 14 (4)

(6E) - 6 - (5 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テ

トラヒドロ－１－ナフチリデン）ヘキサン酸



5 TLC: Rf 0.62 (水: メタノール: クロロホルム=1: 10: 100);

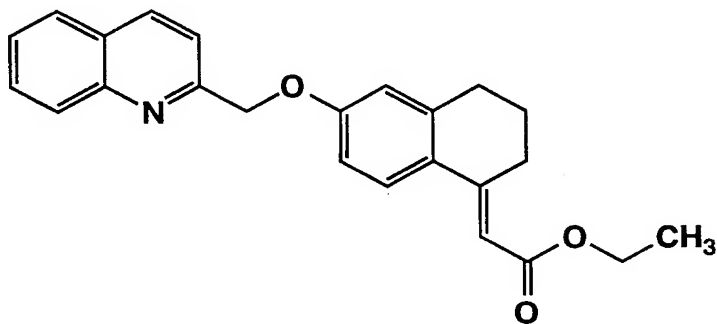
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.76 (1H, d, J=8.0Hz), 6.00 (1H, t, J=7.0Hz), 5.39 (2H, s), 2.90 (2H, t, J=6.5Hz), 2.48 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=7.5Hz), 2.24 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.87 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.53 (2H, m)。

10

### 実施例 15

(2E)－2－(6－(キノリン－2－イルメトキシ)－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－１－ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル

15



水素化ナトリウム (1.15 g、62.5%) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、ホスホノ酢酸トリエチル (6.73 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を－30℃で加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に 6－(キノリン－2－イ

20

ルメトキシ) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (3.03 g) を室温に加え、80℃で 1 日攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウム乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (530 mg) を得た。

TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル：ヘキサン=1：3)；

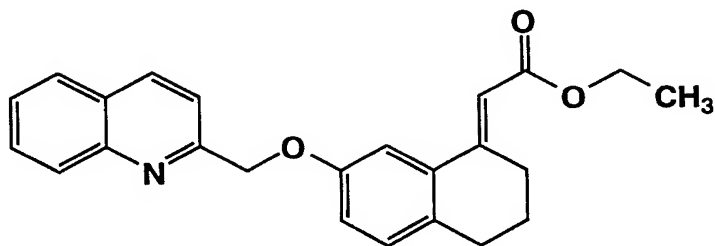
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (dt, J = 2.0, 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 15 (1) ~ 実施例 15 (2)

実施例 15 と同様の目的の操作を行なうことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 15 (1)

(2E) - 2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル



TLC : Rf 0.46 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (1H, d, J=8.5Hz), 8.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.83 (1H, d,

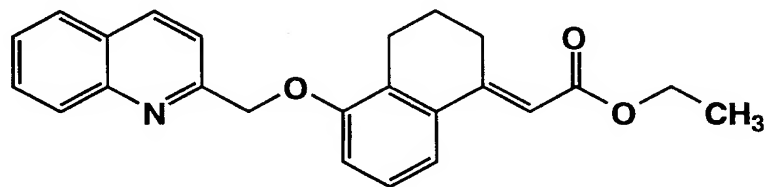


J=8.5Hz), 7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.5Hz), 7.55 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.5, 2.5Hz), 6.30 (1H, t, J=1.5Hz), 5.40 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 3.15 (2H, dt, J=1.5, 6.5Hz), 2.72 (2H, t, J=6.5Hz), 1.82 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=7.0Hz)。

5

### 実施例 15 (2)

(2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸・エチルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

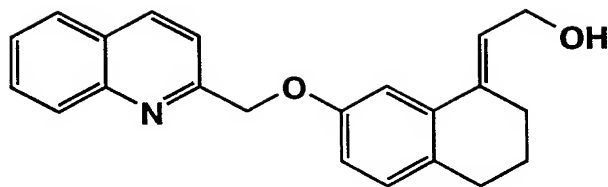
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

15

### 参考例 13

(2E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エタノール

20



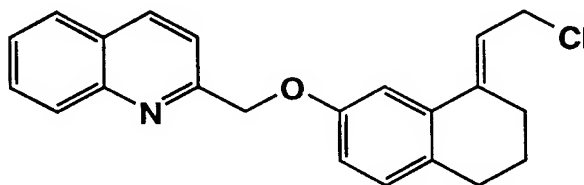
水素化リチウムアルミニウム (19 m g) をテトラヒドロフラン (1 m l) に加え、アルゴンガス雰囲気下  $-78^{\circ}\text{C}$  で、実施例 15 (1) で製造した化合物 (37 m g) のテトラヒドロフラン (1 m l) を加え、 $0^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応混合溶液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、エーテルおよび硫酸マグネシウムを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (32 m g) を得た。

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.17 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5\text{Hz}$ ), 6.14 (1H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.37 (2H, s), 4.36 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.46 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 1.77 (2H, m)。

#### 15 参考例 14

(2 E) - 2 - (7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチリデン) エチルクロリド



20

N - クロロスクシンイミド (15 m g) を塩化メチレン (1 m l) に加え、アルゴンガス雰囲気下  $0^{\circ}\text{C}$  で、ジメチルスルフィド ( $9 \mu\text{l}$ ) を加えた後、参考例

1 3 で製造した化合物 (29 m g) の塩化メチレン (1 m l) 溶液を 20℃で加え、0℃で 1 時間攪拌した。反応混合溶液に冷飽和食塩水を加え、エーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (25 m g) を得た。

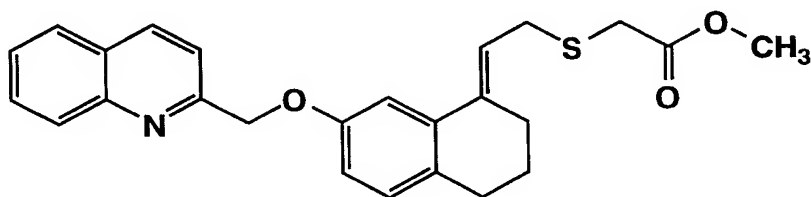
5 TLC: R<sub>f</sub> 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 8.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.82 (1H, d, J=8.5Hz), 7.74 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=2.5Hz), 7.01 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88 (1H, dd, J=8.0, 2.5Hz), 6.16 (1H, t, J=6.5Hz), 5.39 (2H, s), 4.27 (2H, d, J=6.5Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0Hz), 2.56 (2H, t, J=6.0Hz), 1.83 (2H, m)。

10

#### 実施例 1 6

2 - ( (2 E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸・メチルエステル



15

参考例 1 4 で製造した化合物 (25 m g)、チオグリコール酸メチル (9 μ l)、炭酸カリウム (15 m g) およびヨウ化カリウム (2 m g) のアセトニトリル (1 m l) 懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (14 m g) を得た。

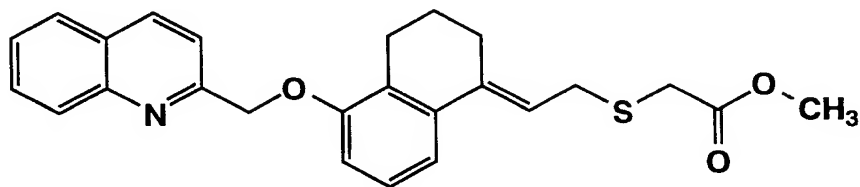
20 TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.83 (1H, d,

J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, ddd, J = 8.6, 6.9, 1.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 6.00 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.39 (2H, s), 3.71 (3H, s), 3.47 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.18 (2H, s), 2.72 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.51 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.81 (2H, tt, J = 6.1, 6.1 Hz)。

### 実施例 17

2 - ( (2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸・メチルエステル



実施例 15 (2) で製造した化合物を参考例 13 → 参考例 14 → 実施例 16 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

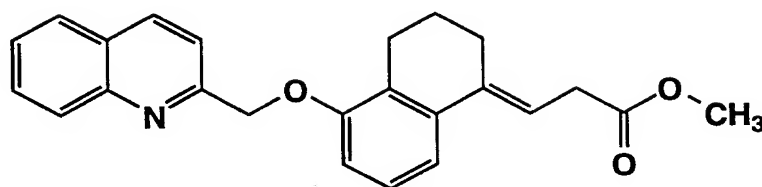
TLC: Rf 0.17 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 5);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H)。

### 実施例 18

(3E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テ

トラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸・メチルエステル

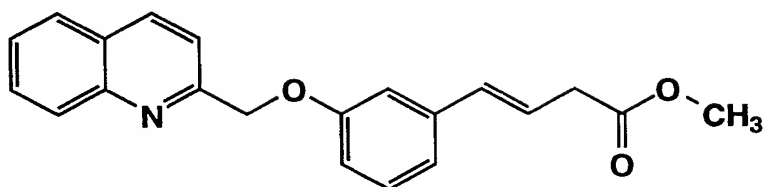


- 5 5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (1.52 g) および 3-カルボキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.76 g) をテトラヒドロフラン (15m l) およびジメチルスルホキシド (15m l) に溶解し、水素化ナトリウム (0.4 g、60%) を0℃で加え、1時間攪拌した。反応混合溶液を室温まで昇温後、5時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、エーテルで洗浄後、水層を塩酸で中和し、混合溶媒 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム=1：100) で精製した。精製物をジメチルホルムアミド (5m l) に溶解し、ヨウ化メチル (0.31m l)、炭酸カリウム (276m g) を加え、2時間攪拌した。反応混合溶液を氷水に加え、混合溶媒 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) で抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (51 m g) を得た。
- 20 TLC：Rf 0.29 (酢酸エチル：ヘキサン=1：3)；  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H)。

実施例 18 (1)

(3E)-4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタ-3-エン酸・メチルエステル

5



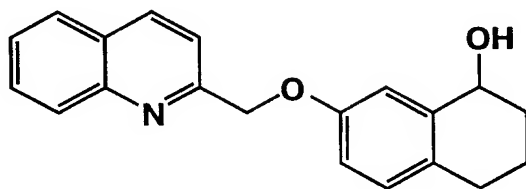
実施例 18と同様の目的の操作を行なうことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

10 TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (水:メタノール:クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H),  
 15 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

参考例 15

2-(1-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イル  
 20 オキシメチル)キノリン



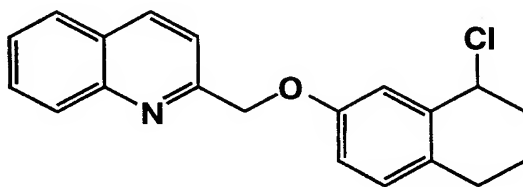
- 7-（キノリン-2-イルメトキシ）-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン（309 m g）をメタノール（5 m l）に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム（38 m g）を加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（311 m g）を得た。

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル: ヘキサン=1: 1);

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.73 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.10-1.60 (m, 4H)。

#### 15 参考例 1 6

2-（1-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イルオキシメチル）キノリン



20

参考例 1 5 で製造した化合物（300 m g）を塩化メチレン（5 m l）に溶解し、塩化チオニル（0.22 m l）を室温で加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（355 m g）を得た。

TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル: ヘキサン=1: 2);

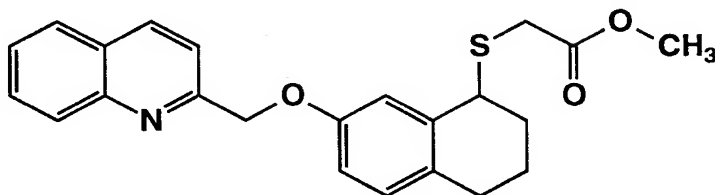
- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.27 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 2.95-2.60 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 3H), 1.84 (m, 1H)。

5

### 実施例 1 9

2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルチオ) 酢酸・メチルエステル



10

参考例 1 6 で製造した化合物を、実施例 1 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 2);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.78 (m, 1H)。

20

### 実施例 2 0 ~ 実施例 2 0 (7)

実施例 1 5 ~ 実施例 1 5 (2)、実施例 1 6、実施例 1 7、実施例 1 8 ~ 実施例 1 8 (1) および実施例 1 9 で製造した化合物を、実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

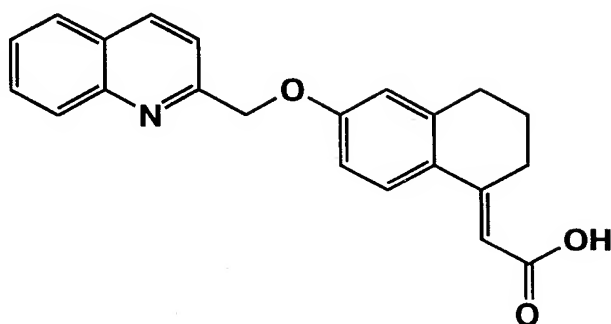
25



実施例 20

(2E) - 2 - (6 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

5

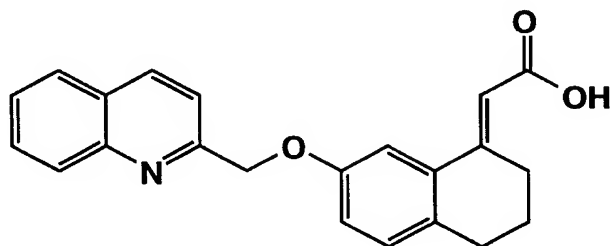


TLC : R<sub>f</sub> 0.65 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.62 (1H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.20 (1H, s), 5.40 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=6.0Hz), 2.74 (2H, t, J=6.0Hz), 1.72 (2H, m)。

実施例 20 (1)

15 (2E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

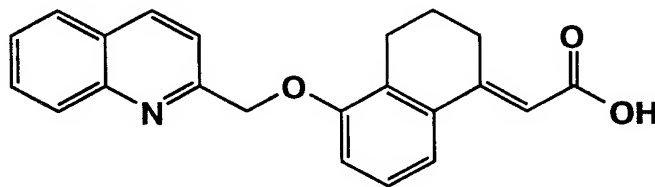


TLC: Rf 0.56 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.99 (1H, d, J=8.0Hz), 7.78 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.02 (1H, d, J=8.0Hz), 6.35 (1H, s), 5.42 (2H, s), 3.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0Hz), 1.72 (2H, m)。

### 実施例 20 (2)

(2E)-2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) 酢酸

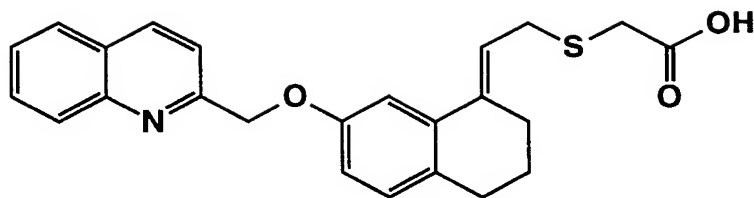


TLC: Rf 0.45 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (1H, d, J=8.5Hz), 8.02 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz), 6.31 (1H, s), 5.39 (2H, s), 3.07 (2H, t, J=6.0Hz), 2.85 (2H, t, J=6.0Hz), 1.82 (2H, m)。

### 20 実施例 20 (3)

2-( (2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸

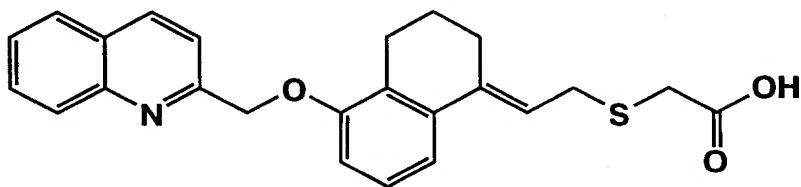


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.30 (1H, d, J = 9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz), 7.80-7.70 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 7.5, 7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 7, 2 Hz), 6.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.40 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.20 (2H, s), 2.75 (2H, t, J = 6 Hz), 2.55 (2H, t, J = 6 Hz), 1.80 (2H, tt, J = 6, 6 Hz)。

#### 10 実施例 20 (4)

2 - ( (2E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸



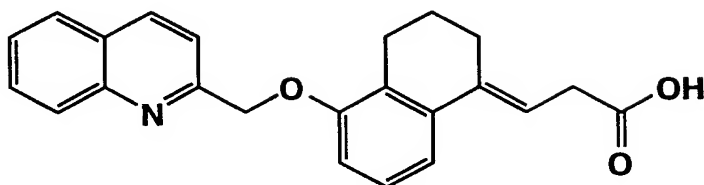
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (水 : メタノール : クロロホルム = 1 : 10 : 100) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 5.37 (2H, s), 3.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 3.21 (2H, s), 2.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.48 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.79 (2H, m)。

実施例 20 (5)

(3E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

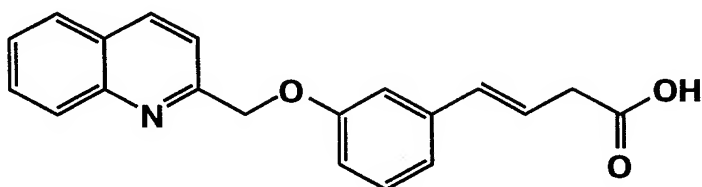
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (1H, d, J=8.0Hz), 8.03 (1H, d, J=7.5Hz), 7.99 (1H, d, J=7.5Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.69 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 7.21 (1H, d, J=8.0Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.91 (1H, d, J=8.0Hz), 6.14 (1H, t, J=7.0Hz), 5.36 (2H, s), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 2.80 (2H, t, J=6.5Hz), 2.42 (2H, t, J=6.0Hz), 1.78 (2H, m)。

10

実施例 20 (6)

(3E) - 4 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ブター 3-エン酸

15



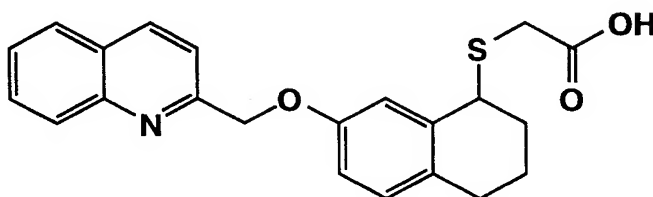
20 TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J =

8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.33 (dt,  $J = 16.0, 6.5$  Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.19 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H)。

## 5 実施例 20 (7)

2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
ナフチルチオ) 酢酸



10

TLC:  $R_f$  0.22 (水: メタノール: クロロホルム = 1: 10: 100);

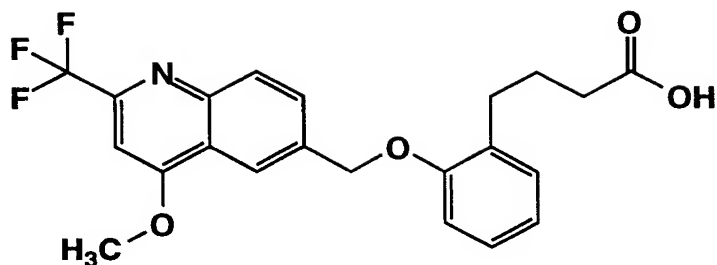
NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.78 (ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.36 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 3H), 1.68 (m, 1H)。

15

## 実施例 21

4 - (2 - (4 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメト  
キシ) フェニル) ブタン酸

20



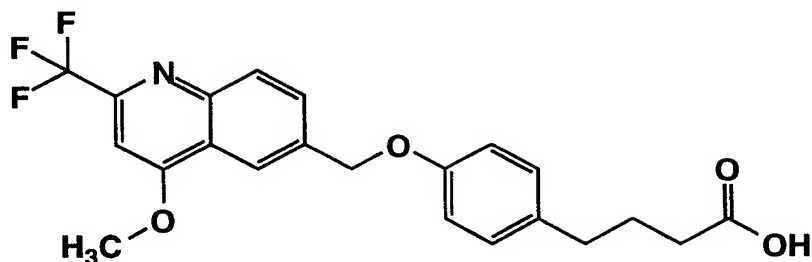
実施例 1 (44) で製造した化合物 (685mg) をメタノール (20ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (270mg) を加え、2時間加熱還流した。反応混合溶液を室温まで冷却後、濃縮した。残留物を混合溶媒 (メタノール：テトラヒドロフラン=2：1、15ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合溶液を1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (319mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム：メタノール=15：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.31 (1H, br), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.23-7.12 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.98-6.88 (2H, m), 5.27 (2H, s), 4.12 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=7.5Hz), 2.40 (2H, t, J=7.5Hz), 1.99 (2H, quint, J=7.5Hz)。

#### 実施例 2 1 (1)

4 - (4 - (4 - メトキシ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



実施例 1 (40) で製造した化合物を実施例 21 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

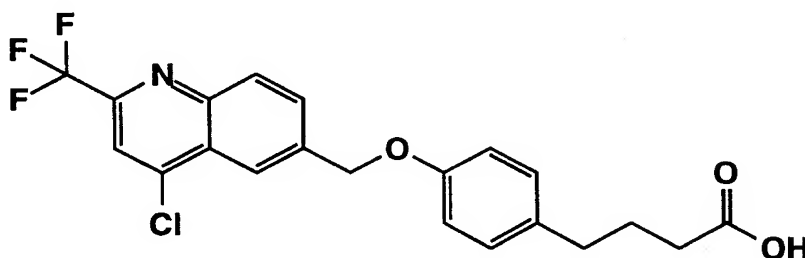
5 TLC : Rf 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.30 (1H, d, J=2.0Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.11 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.6Hz), 5.24 (2H, s), 4.13 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.93 (2H, tt, J=7.5, 7.5Hz)。

10

#### 実施例 22

4 - (4 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



15

実施例 1 (40) で製造した化合物 (0.38 g) をジメチルスルフォキシド (12 ml) に溶解し、リン酸の緩衝溶液 (12 ml) およびエステラーゼ (800  $\mu$  l、シグマ社製) を加えて、室温で 2 日間攪拌した。反応混合溶液を希塩酸で pH 3  
20 ~4 に調製し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄

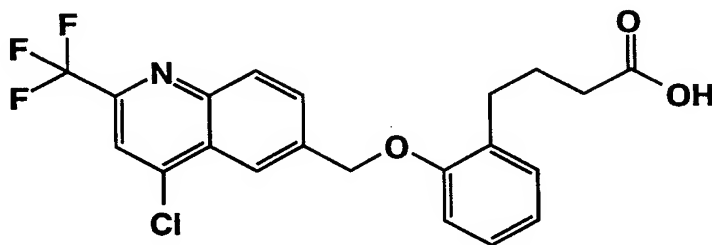
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：5）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（0.21 g）を得た。

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル)；

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.35 (1H, d, J=2.0Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.84 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 6.95 (2H, d, J=8.5Hz), 5.30 (2H, s), 2.63 (2H, t, J=7.5Hz), 2.37 (2H, t, J=7.5Hz), 1.94 (2H, tt, J=7.5, 7.5Hz)。

### 実施例 2 2 (1)

- 10 4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチルキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) ブタン酸



- 15 実施例 1 (4 4) で製造した化合物を実施例 2 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

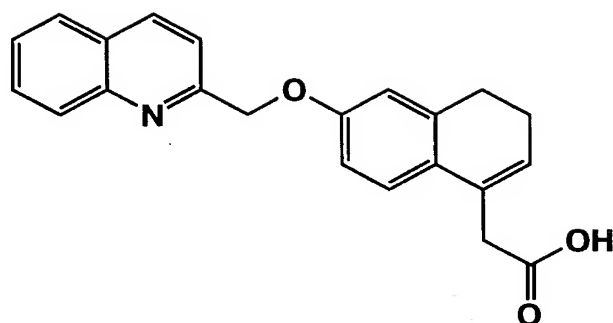
TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル)；

- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.33 (s, 2H),  
20 2.81 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (tt, J = 7.6, 7.6 Hz, 2H)。

### 実施例 2 3

2 - (6 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 3, 4 - ジヒドロナフチル) 酢酸





実施例 15 で製造した化合物 (373mg) をエタノール (5ml) に溶解し、  
 5 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (2.0ml) を室温に加え、一晩攪拌した。反応混  
 合溶液に 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、8時間攪拌した。反応  
 混合溶液を塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ  
 キサン：酢酸エチル=20：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (13  
 10 mg) を得た。

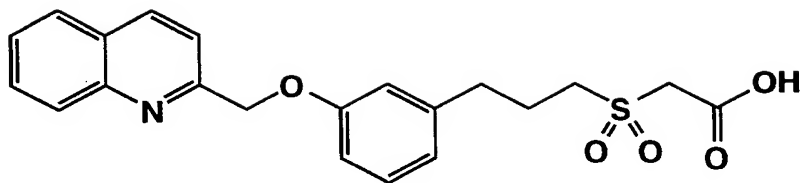
TLC: Rf 0.60 (水：メタノール：クロロホルム=1：10：100)；

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>OD)： $\delta$  8.41 (1H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.99  
 (1H, d, J=8.5Hz), 7.79 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H, m), 7.09 (1H, d,  
 J=8.5Hz), 6.95-6.80 (2H, m), 5.83 (1H, t, J=4.5Hz), 5.36 (2H, s), 3.34 (2H, s), 2.69  
 15 (2H, t, J=8.0Hz), 2.21 (2H, m)。

#### 実施例 24

2 - (3 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピル) スルホ  
 ニル) 酢酸

20



実施例 3 (23) で製造した化合物 (50mg) を混合溶媒 (テトラヒドロフ  
ラン：水=2：1、3ml) に溶解し、オキシソ (167mg) を加え、室温で5時間  
5 攪拌した。反応混合溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和チオ  
硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化  
合物(40mg) を得た。

TLC: Rf 0.10 (クロロホルム：メタノール=4：1)；

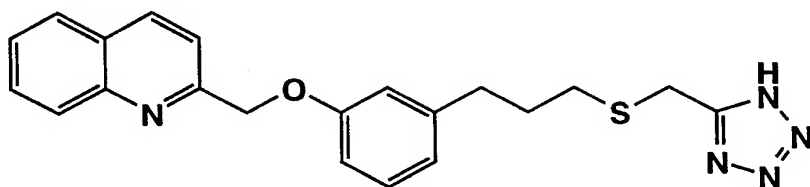
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.40 (1H, d, J = 8 Hz), 8.05-7.95 (2H, m), 7.80 (1H, t, J =  
10 7.5 Hz), 7.70-7.60 (2H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.00-6.80 (3H, m), 5.35 (2H,  
s), 4.25 (2H, s), 3.30 (2H, t, J = 9 Hz), 2.70 (2H, t, J = 9 Hz), 2.00 (2H, m)。

#### 実施例 25 ～ 実施例 25 (1)

実施例 3 (23) および実施例 14 (1) で製造した化合物を参考例 11 →  
15 参考例 12 → 実施例 4 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化  
合物を得た。

#### 実施例 25

2 - (3 - (3 - (1H-テトラゾール-5-イルメチルチオ) プロピル) フ  
20 エノキシメチル) キノリン

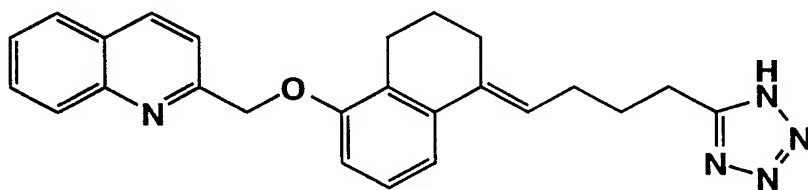


TLC: Rf 0.12 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.31 (1H, d, J=8.5Hz), 8.19 (1H, d, J=8.5Hz), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 7.77 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.60 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.90-6.65 (3H, m), 5.45 (2H, s), 4.03 (2H, s), 2.59 (2H, t, J=7.0Hz), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 1.82 (2H, m)。

### 実施例 2 5 (1)

5 - ( (4 E) - 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ブチル) - 1 H - テトラゾール



TLC: Rf 0.29 (水: メタノール: クロロホルム=1:10:100);

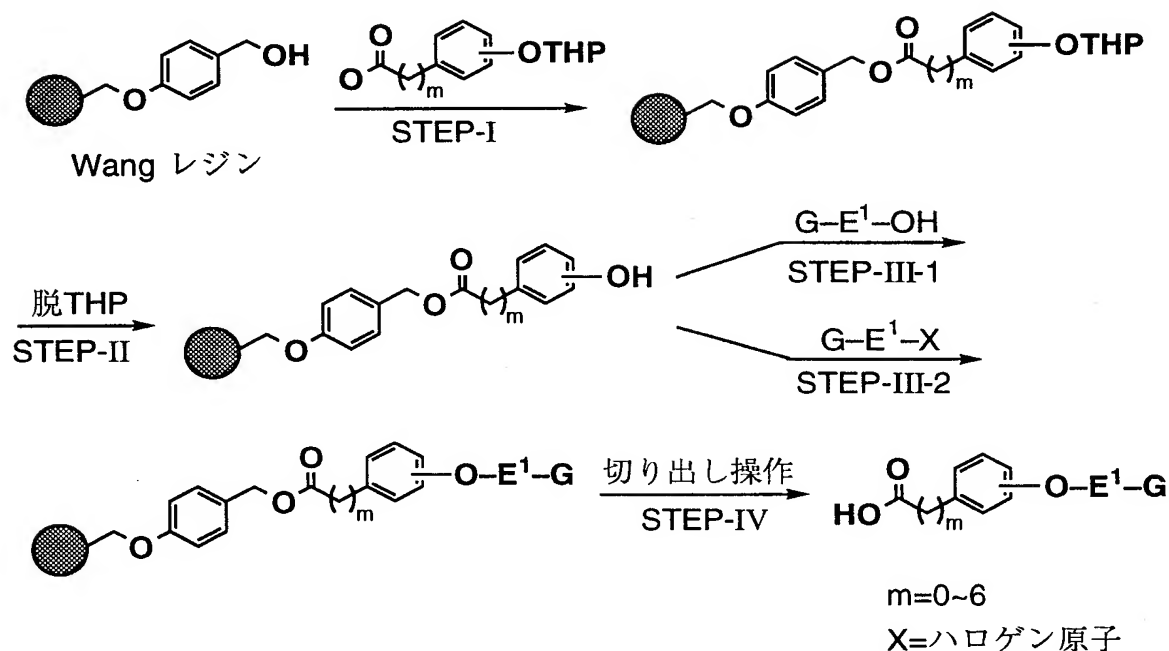
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.23 (1H, d, J=8.5Hz), 8.06 (1H, dd, J=8.5, 1.0Hz), 7.84 (1H, dd, J=8.5, 1.5Hz), 7.73 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.5Hz), 7.67 (1H, d, J=8.5Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8.5, 8.5, 1.0Hz), 7.09 (1H, d, J=7.5Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.5, 7.5Hz), 6.70 (1H, d, J=7.5Hz), 5.84 (1H, t, J=7.0Hz), 5.36 (2H, s), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 2.72 (2H, t, J=6.0Hz), 2.32 (2H, t, J=5.0Hz), 2.24 (2H, dt, J=7.0, 7.0Hz), 1.93 (2H, m), 1.72 (2H, m)。

### 実施例 2 6 : 固相合成

固相合成の手法を用いて、以下の実施例 2 6 - 1 ~ 実施例 2 6 - 2 3 6 の化合物を合成した。

固相合成の概略工程式を以下に示す。

# 固相合成概略工程式



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

具体的には、反応は以下の条件で行なった。

工程-I (STEP-I) : レジン (樹脂) へのフェノール誘導体の導入

10 レジンへのフェノール誘導体の導入は、Wangレジン (商品名、1当量) をジメチルホルムアミドに懸濁し、続いてTHP (テトラヒドロピラニル) 基で保護されたフェノール誘導体 (5当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC、5当量)、ジメチルアミノピリジン (DMAP、1当量)、ジイソプロピルエチルアミン (6当量) を加え、室温で15時間振とうすることにより行なった。

15

工程-II (STEP-II) : THP基の脱保護反応

THP基の脱保護は、STEP-Iで得られたレジン(1当量)をエタノールに懸濁し、p-トルエンスルホン酸(0.2当量)を加え、60℃で8時間振とうすることにより行なった。

5 工程-III-1 (STEP-III-1) : ミツノブ反応を用いたエーテル化反応

STEP-IIで得られたレジン(1当量)、G-E<sup>1</sup>-OH(5当量)、トリフェニルホスフィン(5当量)を塩化メチレンに懸濁し、続いて、ジエチルアゾジカルボキシレート(5当量)を半量ずつ加えた後、室温で15時間振とうさせることにより、エーテル化を行なった。

10

工程-III-2 (STEP-III-2) : Williamson反応を用いたエーテル化反応

STEP-IIで得られたレジン(1当量)、G-E<sup>1</sup>-X(5当量)、炭酸セシウム(10当量)およびヨウ化ナトリウム(5当量)をジメチルホルムアミドに懸濁し、室温で15時間振とうさせることにより、エーテル化反応を行なった。

15

工程-IV (STEP-IV) : 切り出し操作

STEP-III-1またはSTEP-III-2で得られたレジン(1当量)を0.2 Nナトリウムメトキシド(メタノール：テトラヒドロフラン=1：4、過剰)溶液に懸濁し、室温で15時間振とうした。続いて、2 N水酸化ナトリウム水溶液  
20 (過剰)を加え、8時間振とうした。反応混合溶液をイオン交換樹脂により中和した後、ろ過を行ない、レジンを除去した。ろ液を濃縮することにより本発明化合物を得た。

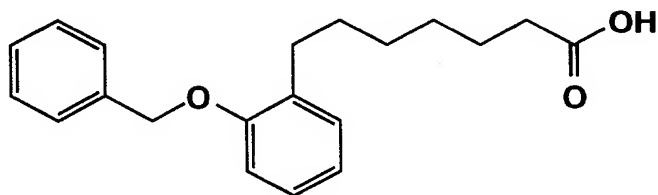
上記方法を用いて、以下の実施例26-1～実施例26-236の化合物を  
25 合成した。構造式および物性データを以下の表22～表30に示す。

なお、G-E<sup>1</sup>-XまたはG-E<sup>1</sup>-OHで表わされる化合物は市販化合物であるか、または公知の方法により製造することができる。

なお、各表中のTLC値はクロロホルム：メタノール=10：1の展開溶媒で測定

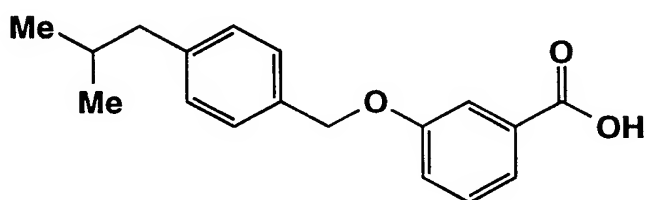
した。また、表 2 2 ～ 表 3 0 中、1 から 41 の番号で表わされる G - E<sup>1</sup> - の構造式は表 1 9 ～ 表 2 1 に示したものを意味する（各表中、Me はメチル基を表わし、t - Bu は t - ブチル基を表わし、n - Pen は n - ペンチル基を表わし、n - Bu は n - ブチル基を表わす。）。

- 5 例えば、表 2 2 中、実施例 2 6 - 1 で製造された化合物は以下の構造式



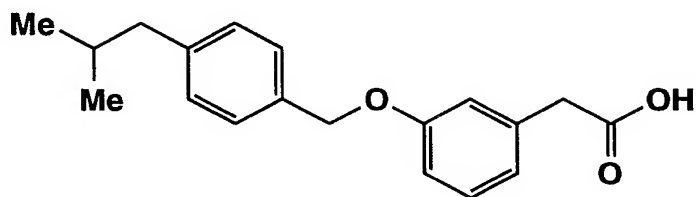
を表わし、

- 10 表 2 8 中、実施例 2 6 - 2 7 0 で製造された化合物は以下の構造式



を表わし、

- 15 表 2 8 中、実施例 2 6 - 2 7 1 で製造された化合物は以下の構造式



を表わす。

表 19

G-E<sup>1</sup>- の構造式

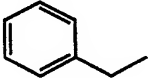
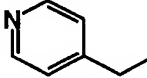
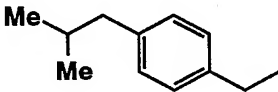
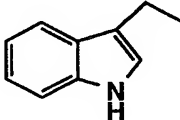
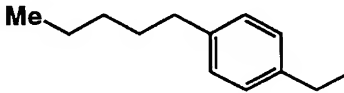
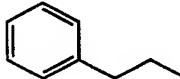
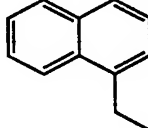
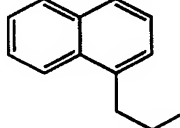
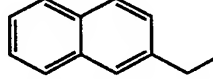
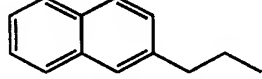
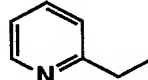
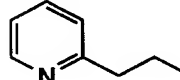
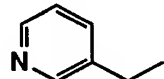
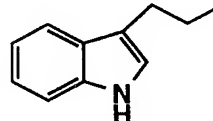
番号	構造式	番号	構造式
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

表 2 0

G-E<sup>1</sup>- の構造式

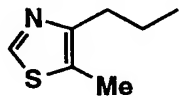
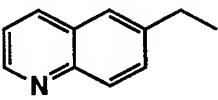
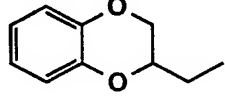
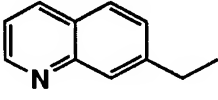
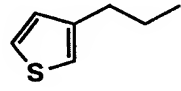
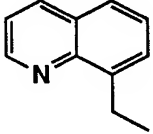
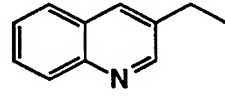
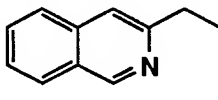
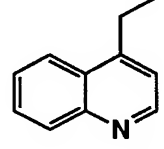
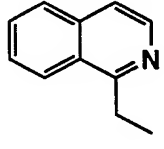
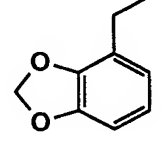
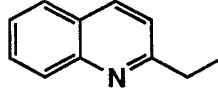
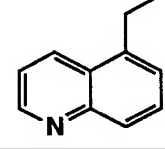
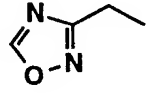
番号	構造式	番号	構造式
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

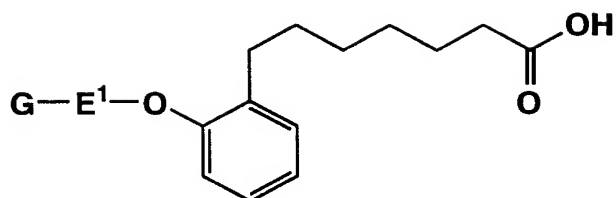


表 2 1

G-E<sup>1</sup>- の構造式

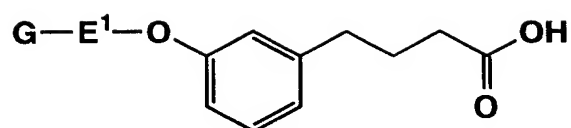
番号	構造式	番号	構造式
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		41	
35			

表 2 2



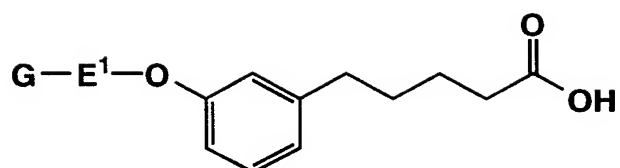
実施例番号	G-E <sup>1</sup> -	TLC 値	実施例番号	G-E <sup>1</sup> -	TLC 値
26-1	1	0.59	26-22	22	0.44
26-2	2	0.59	26-23	23	0.52
26-3	3	0.59	26-24	24	0.50
26-4	4	0.56	26-25	25	0.54
26-5	5	0.56	26-26	26	0.46
26-6	6	0.47	26-27	27	0.60
26-7	7	0.39	26-28	28	0.61
26-8	8	0.34	26-29	29	0.60
26-9	9	0.27	26-30	30	0.62
26-10	10	0.52	26-31	31	0.71
26-11	11	0.52	26-32	32	0.42
26-12	12	0.54	26-33	33	0.48
26-13	13	0.48	26-34	34	0.55
26-14	14	0.35	26-35	35	0.55
26-15	15	0.45	26-36	36	0.48
26-16	16	0.50	26-37	37	0.52
26-17	17	0.63	26-38	38	0.47
26-18	18	0.51	26-39	39	0.41
26-19	19	0.43	26-40	40	0.19
26-20	20	0.63	26-41	41	0.57
26-21	21	0.52			

表 2 3



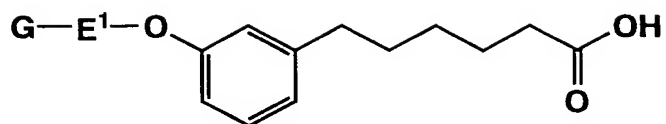
実施例番号	G-E¹-	TLC 値	実施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-42	1	0.52	26-63	23	0.47
26-43	2	0.54	26-64	24	0.47
26-44	3	0.54	26-65	25	0.49
26-45	4	0.52	26-66	26	0.40
26-46	5	0.52	26-67	28	0.54
26-47	6	0.39	26-68	29	0.55
26-48	7	0.36	26-69	30	0.60
26-49	8	0.32	26-70	31	0.66
26-50	9	0.22	26-71	32	0.37
26-51	10	0.48	26-72	33	0.46
26-52	11	0.48	26-73	34	0.53
26-53	12	0.48	26-74	35	0.52
26-54	13	0.40	26-75	36	0.40
26-55	14	0.24	26-76	38	0.45
26-56	15	0.40	26-77	39	0.38
26-57	16	0.46	26-78	40	0.17
26-58	17	0.53	26-79	41	0.54
26-59	19	0.40			
26-60	20	0.54			
26-61	21	0.49			
26-62	22	0.46			

表 2 4



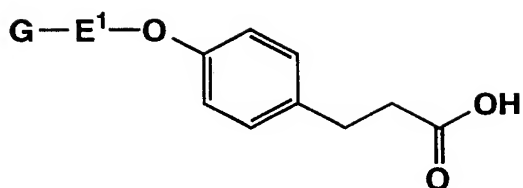
実施例番号	G-E¹-	TLC 値	実施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-80	1	0.52	26-101	22	0.47
26-81	2	0.54	26-102	23	0.49
26-82	3	0.54	26-103	24	0.47
26-83	4	0.52	26-104	25	0.50
26-84	5	0.52	26-105	26	0.40
26-85	6	0.39	26-106	28	0.59
26-86	7	0.36	26-107	29	0.57
26-87	8	0.32	26-108	30	0.60
26-88	9	0.22	26-109	31	0.63
26-89	10	0.49	26-110	32	0.39
26-90	11	0.49	26-111	33	0.47
26-91	12	0.49	26-112	34	0.53
26-92	13	0.45	26-113	35	0.53
26-93	14	0.30	26-114	36	0.46
26-94	15	0.45	26-115	37	0.48
26-95	16	0.48	26-116	38	0.45
26-96	17	0.55	26-117	39	0.40
26-97	18	0.41	26-118	40	0.17
26-98	19	0.41	26-119	41	0.55
26-99	20	0.56			
26-100	21	0.50			

表 2 5



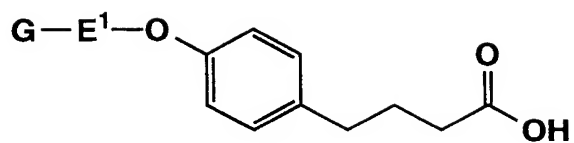
実施例番号	G-E¹-	TLC 値	実施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-120	2	0.58	26-141	26	0.42
26-121	3	0.58	26-142	28	0.59
26-122	4	0.58	26-143	29	0.59
26-123	7	0.42	26-144	30	0.60
26-124	8	0.39	26-145	31	0.63
26-125	9	0.32	26-146	32	0.39
26-126	10	0.51	26-147	33	0.47
26-127	11	0.51	26-148	34	0.54
26-128	12	0.52	26-149	35	0.54
26-129	13	0.49	26-150	36	0.47
26-130	14	0.33	26-151	37	0.48
26-131	15	0.47	26-152	38	0.46
26-132	16	0.50	26-153	39	0.40
26-133	17	0.61	26-154	40	0.18
26-134	19	0.47	26-155	41	0.55
26-135	20	0.62			
26-136	21	0.51			
26-137	22	0.48			
26-138	23	0.50			
26-139	24	0.47			
26-140	25	0.52			

表 2 6



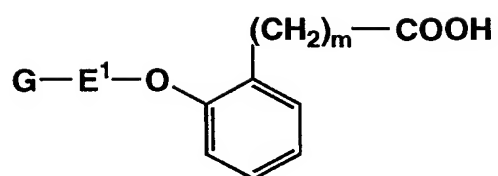
实施例番号	G-E¹-	TLC 値	实施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-156	1	0.45	26-177	22	0.40
26-157	2	0.46	26-178	23	0.40
26-158	3	0.46	26-179	24	0.40
26-159	4	0.45	26-180	25	0.35
26-160	5	0.45	26-181	26	0.32
26-161	6	0.33	26-182	28	0.48
26-162	7	0.34	26-183	29	0.53
26-163	8	0.34	26-184	30	0.60
26-164	9	0.22	26-185	31	0.64
26-165	10	0.49	26-186	32	0.31
26-166	11	0.49	26-187	33	0.37
26-167	12	0.50	26-188	34	0.42
26-168	13	0.38	26-189	35	0.45
26-169	14	0.19	26-190	36	0.34
26-170	15	0.38	26-191	37	0.37
26-171	16	0.44	26-192	38	0.44
26-172	17	0.51	26-193	39	0.31
26-173	18	0.37	26-194	40	0.09
26-174	19	0.37			
26-175	20	0.52			
26-176	21	0.45			

表 2 7



実施例番号	G-E¹-	TLC 値	実施例番号	G-E¹-	TLC 値
26-195	1	0.45	26-216	22	0.44
26-196	2	0.47	26-217	23	0.45
26-197	3	0.47	26-218	24	0.47
26-198	4	0.45	26-219	25	0.49
26-199	5	0.45	26-220	26	0.40
26-200	6	0.33	26-221	27	0.58
26-201	7	0.34	26-222	28	0.54
26-202	8	0.34	26-223	29	0.53
26-203	9	0.22	26-224	31	0.66
26-204	10	0.49	26-225	32	0.37
26-205	11	0.50	26-226	33	0.46
26-206	12	0.50	26-227	34	0.53
26-207	13	0.39	26-228	35	0.52
26-208	14	0.24	26-229	36	0.40
26-209	15	0.39	26-230	37	0.48
26-210	16	0.44	26-231	38	0.45
26-211	17	0.53	26-232	39	0.40
26-212	18	0.39	26-233	40	0.17
26-213	19	0.39	26-234	41	0.54
26-214	20	0.54			
26-215	21	0.49			

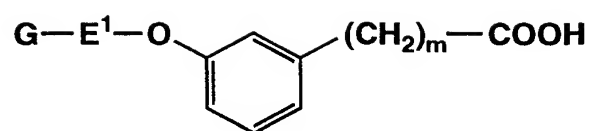
表 2 8



实施例 番号	G-E¹-	m	TLC 值	实施例 番号	G-E¹-	m	TLC 值
26-235	2	1	0.55	26-253	12	4	0.49
26-236	2	2	0.53	26-254	12	5	0.51
26-237	2	3	0.54	26-255	16	1	0.45
26-238	2	4	0.54	26-256	16	2	0.45
26-239	2	5	0.54	26-257	16	3	0.45
26-240	4	1	0.49	26-258	16	4	0.46
26-241	4	2	0.51	26-259	16	5	0.48
26-242	4	3	0.52	26-260	23	1	0.46
26-243	4	4	0.52	26-261	23	2	0.41
26-244	4	5	0.52	26-262	23	3	0.47
26-245	5	1	0.49	26-263	23	4	0.48
26-246	5	2	0.51	26-264	23	5	0.50
26-247	5	3	0.52	26-265	39	1	0.33
26-248	5	4	0.52	26-266	39	2	0.33
26-249	5	5	0.52	26-267	39	3	0.38
26-250	12	1	0.48	26-268	39	4	0.40
26-251	12	2	0.48	26-269	39	5	0.40
26-252	12	3	0.48				

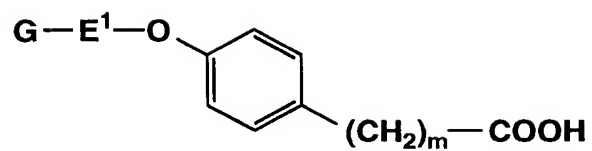


表 2 9



実施例 番号	G-E <sup>1</sup> -	m	TLC 値	実施例 番号	G-E <sup>1</sup> -	m	TLC 値
26-270	2	0	0.58	26-284	12	2	0.48
26-271	2	1	0.53	26-285	12	6	0.54
26-272	2	2	0.53	26-286	16	0	0.41
26-273	2	6	0.59	26-287	16	1	0.46
26-274	4	0	0.54	26-288	16	2	0.46
26-275	4	1	0.47	26-289	16	6	0.51
26-276	4	2	0.48	26-290	23	0	0.34
26-277	4	6	0.58	26-291	23	1	0.30
26-278	5	0	0.54	26-292	23	2	0.40
26-279	5	1	0.47	26-293	23	6	0.52
26-280	5	2	0.49	26-294	39	0	0.36
26-281	5	6	0.58	26-295	39	1	0.24
26-282	12	0	0.48	26-296	39	2	0.31
26-283	12	1	0.47	26-297	39	6	0.41

表 3 0



实施例 番号	G-E <sup>1</sup> -	m	TLC 值	实施例 番号	G-E <sup>1</sup> -	m	TLC 值
26-298	2	0	0.49	26-314	12	1	0.47
26-299	2	1	0.40	26-315	12	6	0.54
26-300	2	4	0.51	26-316	16	0	0.44
26-301	2	5	0.52	26-317	16	1	0.44
26-302	2	6	0.58	26-318	16	4	0.48
26-303	4	0	0.49	26-319	16	6	0.50
26-304	4	1	0.40	26-320	23	0	0.38
26-305	4	4	0.49	26-321	23	1	0.32
26-306	4	5	0.52	26-322	23	4	0.48
26-307	4	6	0.58	26-323	23	5	0.50
26-308	5	0	0.44	26-324	23	6	0.52
26-309	5	1	0.40	26-325	39	0	0.33
26-310	5	4	0.48	26-326	39	1	0.24
26-311	5	5	0.52	26-327	39	4	0.40
26-312	5	6	0.58	26-328	39	5	0.40
26-313	12	0	0.48	26-329	39	6	0.41

## [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 100 m g の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- |   |   |             |
|---|---|-------------|
| 5 | ・ 6 - ( 3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸 | .....10.0 g |
|   | ・ 線維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤)                  | ..... 0.2 g |
|   | ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)                    | ..... 0.1 g |
|   | ・ 微結晶セルロース                              | ..... 9.7 g |

10

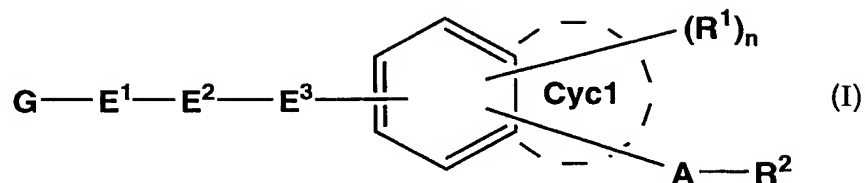
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 m l ずつ、アンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中、20 m g の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- |    |   |               |
|----|---|---------------|
| 15 | ・ 6 - ( 3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸 | ..... 2 g     |
|    | ・ マンニット                                 | ..... 5 g     |
|    | ・ 蒸留水                                   | .....1000 m l |

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5

(式中、

 $R^1$ は

1) C 1 ~ 8 アルキル基、

2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、

10 3) ハロゲン原子、

4) ニトロ基、または

5) トリフルオロメチル基を表わし、

 $R^2$ は15 1)  $-COOR^3$  基 (基中、 $R^3$ は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または

2) 1 H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

Aは

1) 単結合、

20 2) C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基または  $-NR^4-$  基 (基中、 $R^4$ は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、25 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基または  $-NR^5-$  基 (基中、 $R^5$ は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によ

って置き換えられてもよい。)を表わし、

4)  $\text{—}\text{C}\text{—}\text{C}\text{—}$  基、

5)  $\text{—}\text{C}\text{—}\text{C}\text{—}$  (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または

5 - N R<sup>6</sup> - 基 (基中、R<sup>6</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6)  $\text{—}\text{C}\text{=}\text{C}\text{—}$  (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (前記 C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または - N R<sup>7</sup> - 基 (基中、R<sup>7</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。))

10 から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、

G は

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記 G 基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (v) から選択される 1 ~ 4 個の基で置換されてもよい。

15 (i) C 1 ~ 8 アルキル基、

(ii) C 1 ~ 8 アルコキシ基、

(iii) ハロゲン原子、

(iv) トリフルオロメチル基、

(v) ニトロ基)、

20 E<sup>1</sup> は

1) 単結合、

2) C 1 ~ 8 アルキレン基、

3) C 2 ~ 8 アルケニレン基、または

4) C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、

25 E<sup>2</sup> は

1) - O - 基、

2) - S - 基、または

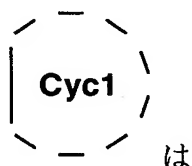
3)  $-NR^8-$  基 (基中、 $R^8$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、

$E^3$  は

1) 単結合、または

5 2) C 1 ~ 8 アルキレン基を表わし、

$n$  は 0 または 1 を表わし、



1) 環が存在しないか、または

2) 飽和、一部飽和または不飽和の 5 ~ 7 員の炭素環を表わす。

10 ただし、

(1)  $E^1$  および  $E^3$  は同時に単結合を表わさないものとする。

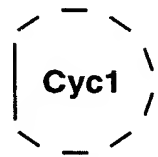
(2) A が

4)  $\text{---}=\text{---}$  基、

5)  $\text{---}=\text{---}$  (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個  
15 の炭素原子は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基または  
 $-NR^6-$  基 (基中、 $R^6$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6)  $\text{---}=\text{---}$  (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (前記 C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は  $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基、 $-O-$  基または

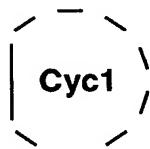
20  $-NR^7-$  基 (基中、 $R^7$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、



は飽和または一部飽和の 5 ~ 7 員の炭素環を表わし、かつ A は

Cyc1 環にのみ結合するものとする。

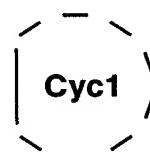
(3) Aがメチレン基、エチレン基、ビニレン基または1個の炭素原子が—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ



5      が環を表わさず、かつE<sup>3</sup>が単結合を表わす場合、E<sup>1</sup>はC3～5アルキレン基、C3～5アルケニレン基、またはC3～5アルキニレン基を表わさないものとする。

(4) Aがメチレン基、エチレン基、ビニレン基または1個の炭素原子が—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>4</sup>—基で置き換えられたエチレン基を表わし、かつ

10



が環を表わさず、かつE<sup>1</sup>が単結合を表わす場合、E<sup>3</sup>はC3～5アルキレン基を表わさないものとする。)

で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。

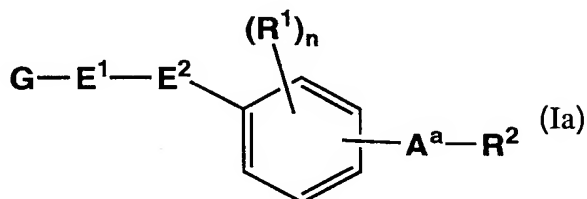
15

2. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体α型制御剤。

20

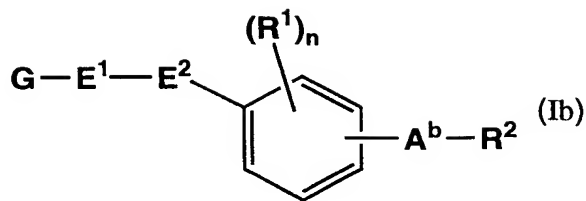
3. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する血糖降下剤および／または脂質低下剤。

4. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、糖尿病、肥満、シンドローム X、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、高血圧、循環器系疾患、過食症、虚血性心疾患の予防および／または治療剤、HDL コレステロール上昇剤、LDL コレステロールおよび／または VLDL コレステロールの減少剤、または糖尿病やシンドローム X のリスクファクター軽減剤。
- 10 5. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I a)



- 15 (式中、A<sup>a</sup>はC 3～7アルキレン基またはC 3～7アルケニレン基を表わし、その他の記号は請求の範囲 1 記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する、請求の範囲 1 記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤。
- 20 6. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I b)

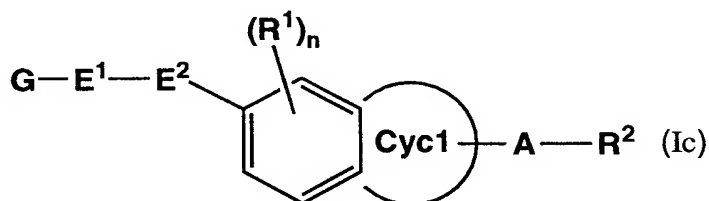




(式中、A<sup>b</sup>はC 3～7アルキレン基(前記C 3～7アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>4</sup>-基から  
 5 選択される基によって置き換えられている。)またはC 3～7アルケニレン基  
 (前記C 3～7アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、  
 -SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>4</sup>-基から選択される基によって置き換え  
 られている。)を表わし、その他の記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わ  
 す。)で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれ  
 10 らの水和物を有効成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増  
 殖薬活性化受容体制御剤。

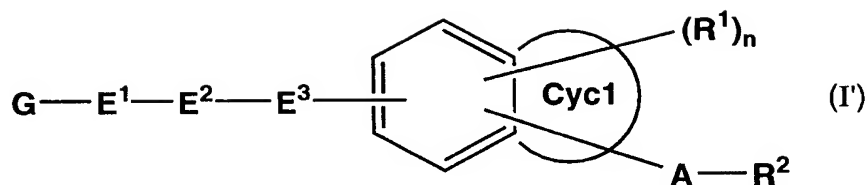
7. 請求の範囲1記載の一般式(I)で示される化合物のうち、一般式  
 (Ic)

15



(式中、すべての記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)で示される  
 化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物を有効  
 成分として含有する請求の範囲1記載のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体  
 20 制御剤。

## 8. 一般式 (I')



5

(式中、

R<sup>1</sup>は

- 1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 10 3) ハロゲン原子、
- 4) ニトロ基、または
- 5) トリフルオロメチル基を表わし、

R<sup>2</sup>は

- 1) -COOR<sup>3</sup>基 (基中、R<sup>3</sup>は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または
- 15 2) 1 H-テトラゾール-5-イル基を表わし、

Aは

- 1) 単結合、
- 2) C 1 ~ 8 アルキレン基 (前記C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は -S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>4</sup>-基 (基中、R<sup>4</sup>は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、
- 20 3) C 2 ~ 8 アルケニレン基 (前記C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は -S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基または-NR<sup>5</sup>-基 (基中、R<sup>5</sup>は水素原子、またはC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によ
- 25

って置き換えられてもよい。)を表わし、

4)  $\text{—}\equiv\text{—}$  基、

5)  $\text{—}\equiv\text{—}$  (C 1 ~ 8 アルキレン) - 基 (前記 C 1 ~ 8 アルキレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または

5 - N R<sup>6</sup> - 基 (基中、R<sup>6</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または

6)  $\text{—}\equiv\text{—}$  (C 2 ~ 8 アルケニレン) - 基 (前記 C 2 ~ 8 アルケニレン基の 1 個の炭素原子は - S - 基、- S O - 基、- S O<sub>2</sub> - 基、- O - 基または - N R<sup>7</sup> - 基 (基中、R<sup>7</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。))

10 から選択される基によって置き換えられてもよい。)を表わし、

G は

1) 炭素環基、または

2) ヘテロ環基を表わし (前記 G 基中の炭素環基およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (v) から選択される 1 ~ 4 個の基で置換されてもよい。

15 (i) C 1 ~ 8 アルキル基、

(ii) C 1 ~ 8 アルコキシ基、

(iii) ハロゲン原子、

(iv) トリフルオロメチル基、

(v) ニトロ基)、

20 E<sup>1</sup> は

1) 単結合、

2) C 1 ~ 8 アルキレン基、

3) C 2 ~ 8 アルケニレン基、または

4) C 2 ~ 8 アルキニレン基を表わし、

25 E<sup>2</sup> は

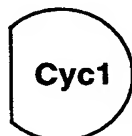
1) - O - 基、

2) - S - 基、または

3)  $-NR^8-$ 基 (基中、 $R^8$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。) を表わし、

$E^3$ は

- 1) 単結合、または  
5 2) C 1～8アルキレン基を表わし、  
 $n$ は0または1を表わし、



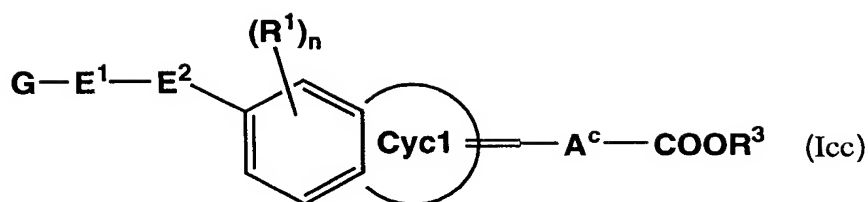
は飽和、一部飽和または不飽和の5～7員の炭素環を表わす。

ただし、

- (1)  $E^1$ および $E^3$ は同時に単結合を表わさないものとし、  
10 (2) Aが  
4)  $\text{—}\text{—}\text{—}$  基、  
5)  $\text{—}\text{—}\text{—}$  (C 1～8アルキレン) ー基 (前記C 1～8アルキレン基の1個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^6-$ 基 (基中、 $R^6$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)) から選択される基によって置き換えられてもよい。)、または  
15 6)  $\text{—}\text{—}\text{—}$  (C 2～8アルケニレン) ー基 (前記C 2～8アルケニレン基の1個の炭素原子は $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、 $-O-$ 基または $-NR^7-$ 基 (基中、 $R^7$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)) から選択される基によって置き換えられてもよい。) を表わす場合、Aは  
20 Cyc 1環にのみ結合するものとする。)

で示されるフェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

9. 請求の範囲8記載の一般式 (I') で示される化合物のうち、一般式  
25 (I c c)



- (式中、A<sup>c</sup>はC 1～5アルキレン基（前記C 1～5アルキレン基の1個の炭素原子は—S—基、—SO—基、—SO<sub>2</sub>—基、—O—基または—NR<sup>6</sup>—基から選択される基によって置き換えられてもよい。）を表わし、その他の記号は請求の範囲8記載と同じ意味を表わす。）で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩、またはそれらの水和物。
- 10 10. 化合物が、
- (1) 5—(7—(キノリン—2—イルメトキシ)—3, 4—ジヒドロナフチル)ペンタン酸、
  - (2) 5—(7—(キノリン—2—イルメトキシ)—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフチル)ペンタン酸、
  - 15 (3) 5—(5—(キノリン—2—イルメトキシ)—3, 4—ジヒドロナフチル)ペンタン酸、
  - (4) 5—(5—(キノリン—2—イルメトキシ)—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフチル)ペンタン酸、
  - (5) 2—(6—(キノリン—2—イルメトキシ)—1, 2, 3, 4—テトラヒ
  - 20 ドロナフチル)酢酸、
  - (6) 2—(5—(キノリン—2—イルメトキシ)—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル)酢酸、
  - (7) 4—(5—(キノリン—2—イルメトキシ)—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン—2—イル)ブタン酸、

- (8) 2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)酢酸、
- (9) 3-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸、
- 5 (10) 4-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタン酸、
- (11) 6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸、
- (12) 2-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)酢酸、
- 10 (13) 8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルカルボン酸、
- (14) 3-(8-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパン酸、
- 15 (15) 3-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸、
- (16) 3-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチル)プロパン酸、
- (17) (2E)-2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
- 20 (18) (2E)-2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
- (19) (2E)-2-(5-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン)酢酸、
- 25 (20) 2-(7-(キノリン-2-イルメトキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフチルチオ)酢酸、
- (21) 2-(6-(キノリン-2-イルメトキシ)-3,4-ジヒドロナフチル)酢酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲 8 記載の化合物。

5 11. 化合物が、

- (1) (5 E) - 5 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸、
- (2) (5 E) - 5 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ペンタン酸、
- 10 (3) (5 E) - 5 - (4 - (キノリン-2-イルメトキシ) 1-インデリデン) ペンタン酸、
- (4) (4 E) - 4 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ブタン酸、
- (5) (6 E) - 6 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-15 テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ヘキサン酸、
- (6) 2 - ((2 E) - 2 - (7 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸、
- (7) 2 - ((2 E) - 2 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) エチルチオ) 酢酸、
- 20 (8) (3 E) - 3 - (5 - (キノリン-2-イルメトキシ) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) プロパン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物である請求の範囲 8 記載の化合物。

25

12. (1) 6 - (3 - (キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- (2) 6 - (3 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- (3) 6 - (3 - ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸、

- (4) 6-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(5) (5 E Z)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-5-ヘキセン酸、  
(6) 5-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
5 (7) 6-(3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(8) 7-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(9) (3 E Z)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-3-ヘキセン酸、  
(10) 4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、  
10 (11) 5-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(12) 6-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(13) 4-(3-( (2 E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸、  
15 (14) 4-(3-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、  
(15) (2 E)-6-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサ-2-エン酸、  
(16) 6-(3-(キノリン-2-イルメチルチオ)フェニル)ヘキサン酸、  
(17) (3 E)-4-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブター  
20 3-エン酸、  
(18) 4-(3-ベンジルオキシフェニル)ブタン酸、  
(19) 4-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、  
(20) 4-(3-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、  
25 (21) 4-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、  
(22) 4-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、  
(23) 4-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、  
(24) 4-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、



- (25) 4 - (3 - (ピリジン-4-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(26) 4 - (3 - (インドール-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(27) 4 - (3 - (フェネチルオキシ) フェニル) ブタン酸、  
(28) 4 - (3 - (2 - (ナフタレン-1-イル) エトキシ) フェニル) ブタン  
5 酸、  
(29) 4 - (3 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ブタン  
酸、  
(30) 4 - (3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(31) 4 - (3 - (2 - (インドール-3-イル) エトキシ) フェニル) ブタン  
10 酸、  
(32) 4 - (3 - (2 - (5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) フェニ  
ル) ブタン酸、  
(33) 4 - (3 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
ブタン酸、  
15 (34) 4 - (3 - (2 - (チオフェン-3-イル) エトキシ) フェニル) ブタン  
酸、  
(35) 4 - (3 - (キノリン-4-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(36) 4 - (3 - (1, 3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ) フェニル)  
ブタン酸、  
20 (37) 4 - (3 - (キノリン-5-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(38) 4 - (3 - (キノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(39) 4 - (3 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(40) 4 - (3 - (キノリン-8-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(41) 4 - (3 - (イソキノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
25 (42) 4 - (3 - (イソキノリン-1-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(43) 4 - (3 - (1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) フェニ  
ル) ブタン酸、  
(44) 4 - (3 - (5-t-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル

- メトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (45) 4-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イル  
メトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (46) 4-(3-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキ  
5 シ) フェニル) ブタン酸、
- (47) 4-(3-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ) フェ  
ニル) ブタン酸、
- (48) 4-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ) フェニル) ブタン  
酸、
- 10 (49) 4-(3-(1, 3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ) フェニル)  
ブタン酸、
- (50) 4-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ブタ  
ン酸、
- (51) 4-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ) フ  
15 ェニル) ブタン酸、
- (52) 4-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ) フェニル)  
ブタン酸、
- (53) 4-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イル  
メトキシ) フェニル) ブタン酸、
- 20 (54) 4-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、
- (55) 4-(3-( (5E) -6-(4-メトキシフェニル) -5-ヘキセニル  
オキシ) フェニル) ブタン酸、
- (56) 5-(3-ベンジルオキシフェニル) ペンタン酸、
- (57) 5-(3-(4-(2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ペ  
25 ンタン酸、
- (58) 5-(3-(4-ペンチルベンジルオキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (59) 5-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (60) 5-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、

- (61) 5 - (3 - (ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(62) 5 - (3 - (ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(63) 5 - (3 - (ピリジン-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(64) 5 - (3 - (インドール-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
5 (65) 5 - (3 - (フェネチルオキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(66) 5 - (3 - (2 - (ナフタレン-1-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(67) 5 - (3 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
10 (68) 5 - (3 - (2 - (ピリジン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(69) 5 - (3 - (2 - (インドール-3-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(70) 5 - (3 - (2 - (5-メチルチアゾール-4-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
15 (71) 5 - (3 - (1, 4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(72) 5 - (3 - (2 - (チオフェン-3-イル) エトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
20 (73) 5 - (3 - (キノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(74) 5 - (3 - (キノリン-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(75) 5 - (3 - (1, 3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(76) 5 - (3 - (キノリン-5-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
25 (77) 5 - (3 - (キノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(78) 5 - (3 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(79) 5 - (3 - (キノリン-8-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(80) 5 - (3 - (イソキノリン-3-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、

- (81) 5-(3-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(82) 5-(3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(83) 5-(3-(5-tert-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
5 (84) 5-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(85) 5-(3-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
10 (86) 5-(3-(イミダゾ(1, 2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(87) 5-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(88) 5-(3-(1, 3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
15 (89) 5-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(90) 5-(3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
20 (91) 5-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(92) 5-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(93) 5-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
25 (94) 5-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、  
(95) 5-(3-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ペンタン酸、

- (96) 6-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (97) 6-(3-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (98) 6-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- 5 (99) 6-(3-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (100) 6-(3-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (101) 6-(3-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (102) 6-(3-(フェネチルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (103) 6-(3-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘキ
- 10 サン酸、
- (104) 6-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (105) 6-(3-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- 15 (106) 6-(3-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (107) 6-(3-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (108) 6-(3-(1,4-ベンゾジオキサソール-2-イルメトキシ)フェニル)
- 20 ヘキサン酸、
- (109) 6-(3-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (110) 6-(3-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (111) 6-(3-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)
- 25 ヘキサン酸、
- (112) 6-(3-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (113) 6-(3-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (114) 6-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

- (115) 6-(3-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(116) 6-(3-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(117) 6-(3-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(118) 6-(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
5 (119) 6-(3-(5-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(120) 6-(3-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
10 (121) 6-(3-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(122) 6-(3-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(123) 6-(3-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
15 (124) 6-(3-(1,3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(125) 6-(3-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
20 (126) 6-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(127) 6-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(128) 6-(3-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
25 (129) 6-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、  
(130) 6-(3-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ヘキサン酸、

- (131) 6-(3-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、
- (132) 7-(3-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- 5 (133) 7-(3-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (134) 7-(3-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (135) 7-(3-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (136) 7-(3-(1,4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ)フェニル)
- 10 ヘプタン酸、
- (137) 7-(3-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (138) 7-(3-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれ
- 15 らの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。
13. (1) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロポキシ)酢酸、
- (2) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチ
- 20 オ)酢酸、
- (3) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルスルフィニル)酢酸、
- (4) 2-((2EZ)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)-2-プロペニルチオ)酢酸、
- 25 (5) 2-メチル-2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)プロピルチオ)プロパン酸、
- (6) 2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニルメチルチオ)酢酸、
- (7) 2-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニル

オキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸、

(8) 2-((2Z)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル)-2-プロペニルチオ) 酢酸、

5 (9) 2-(3-(3-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ) フェニル) プロピルチオ) 酢酸、

(10) 2-(3-(キノリン-7-イルメトキシ) フェニルメチルチオ) 酢酸、

(11) 2-(3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロピルホルボニル) 酢酸、

10 またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

14. (1) (2E)-3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル)-2-プロペン酸、

15 (2) (2E)-3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル)-2-プロペン酸、

(3) (2E)-3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル)-2-プロペン酸、

(4) 3-(2-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

(5) 3-(3-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

20 (6) 3-(4-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、

(7) 6-(4-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、

(8) 6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、

(9) (5EZ)-6-(2-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル)-5-ヘキセン酸、

25 (10) (5EZ)-6-(4-(キノリン-2-イルメトキシ) フェニル)-5-ヘキセン酸、

(11) 4-(2-(キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ブタン酸、

(12) 5-(2-(キノリン-2-イルメトキシ) フェノキシ) ペンタン酸、



- (13) 7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェノキシ)ヘプタン酸、  
(14) 4-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ブタン酸、  
(15) 5-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ペンタン酸、  
(16) 7-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェノキシ)ヘプタン酸、  
5 (17) 2-(3-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)酢酸、  
(18) 3-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)プロパン酸、  
(19) 2-(3-(4-ペンチルフェニルメトキシ)フェニル)酢酸、  
(20) 3-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸、  
(21) 4-(4-ペンチルシンナミルオキシ)安息香酸、  
10 (22) 2-(4-ペンチルシンナミルチオ)安息香酸、  
(23) 2-(4-メチルシンナミルオキシ)安息香酸、  
(24) 2-(3-(4-ペンチルフェニル)プロポキシ)安息香酸、  
(25) 3-(1-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニル  
オキシ)ベンゼン-2-イル)プロパン酸、  
15 (26) 3-(1-((5EZ)-6-フェニル-5-ヘキセニルオキシ)-4-  
プロポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸、  
(27) 3-(1-(6-(4-メトキシフェニル)ヘキシルオキシ)-4-プロ  
ポキシベンゼン-2-イル)プロパン酸、  
(28) 4-(2-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イル  
メトキシ)フェニル)ブタン酸、  
20 (29) 4-(4-(4-メトキシ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イル  
メトキシ)フェニル)ブタン酸、  
(30) 4-(4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメ  
トキシ)フェニル)ブタン酸、  
25 (31) 4-(2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルキノリン-6-イルメ  
トキシ)フェニル)ブタン酸、  
(32) 7-(2-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸、  
(33) 7-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘ

ブタン酸、

- (34) 7-(2-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(35) 7-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(36) 7-(2-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
5 (37) 7-(2-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(38) 7-(2-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(39) 7-(2-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(40) 7-(2-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(41) 7-(2-(フェネチルオキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
10 (42) 7-(2-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(43) 7-(2-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(44) 7-(2-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
15 (45) 7-(2-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(46) 7-(2-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
20 (47) 7-(2-(1,4-ベンゾジオキサ-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(48) 7-(2-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(49) 7-(2-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
25 (50) 7-(2-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(51) 7-(2-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(52) 7-(2-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、

- (53) 7-(2-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(54) 7-(2-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(55) 7-(2-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(56) 7-(2-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
5 (57) 7-(2-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(58) 7-(2-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(59) 7-(2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(60) 7-(2-(5-*t*-ブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル  
10 メトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(61) 7-(2-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イル  
メトキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(62) 7-(2-(6-フルオロ-1, 3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキ  
シ)フェニル)ヘプタン酸、  
15 (63) 7-(2-(イミダゾ(1, 2-*a*)ピリジン-2-イルメトキシ)フェ  
ニル)ヘプタン酸、  
(64) 7-(2-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプタ  
ン酸、  
(65) 7-(2-(1, 3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)  
20 ヘプタン酸、  
(66) 7-(2-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ヘプ  
タン酸、  
(67) 7-(2-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フ  
ェニル)ヘプタン酸、  
25 (68) 7-(2-( (2*E*)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニル  
オキシ)フェニル)ヘプタン酸、  
(69) 7-(2-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)  
ヘプタン酸、

- (70) 7-(2-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (71) 7-(2-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (72) 7-(2-(5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニル  
5 オキシ)フェニル)ヘプタン酸、
- (73) 3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパン酸、
- (74) 3-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- (75) 3-(4-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (76) 3-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (77) 3-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (78) 3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (79) 3-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (80) 3-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 15 (81) 3-(4-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (82) 3-(4-(フェネチルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- (83) 3-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (84) 3-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパ  
20 ン酸、
- (85) 3-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (86) 3-(4-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 25 (87) 3-(4-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (88) 3-(4-(1,4-ベンゾジオキサソ-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

- (89) 3-(4-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (90) 3-(4-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (91) 3-(4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 5 (92) 3-(4-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (93) 3-(4-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (94) 3-(4-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (95) 3-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (96) 3-(4-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (97) 3-(4-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (98) 3-(4-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (99) 3-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 15 (100) 3-(4-(5-t-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (101) 3-(4-(2-トリフルオロメチル-4-メトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (102) 3-(4-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサ-8-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 20 (103) 3-(4-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (104) 3-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 25 (105) 3-(4-(1,3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (106) 3-(4-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

- (107) 3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (108) 3-(4-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)プロパン酸、
- 5 (109) 3-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (110) 3-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- (111) 3-(4-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、
- 10 (112) 4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブタン酸、
- (113) 4-(4-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
- (114) 4-(4-(4-ペンチルベンジルオキシ)フェニル)ブタン酸、
- (115) 4-(4-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 15 (116) 4-(4-(ナフタレン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (117) 4-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (118) 4-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (119) 4-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (120) 4-(4-(インドール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 20 (121) 4-(4-(フェネチルオキシ)フェニル)ブタン酸、
- (122) 4-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (123) 4-(4-(2-(ナフタレン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 25 (124) 4-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (125) 4-(4-(2-(インドール-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、

- (126) 4-(4-(2-(5-メチルチアゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (127) 4-(4-(1,4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 5 (128) 4-(4-(2-(チオフェン-3-イル)エトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (129) 4-(4-(キノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (130) 4-(4-(キノリン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (131) 4-(4-(1,3-ジオキサインダン-4-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 10 (132) 4-(4-(キノリン-5-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (133) 4-(4-(キノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (134) 4-(4-(キノリン-7-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (135) 4-(4-(キノリン-8-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 15 (136) 4-(4-(イソキノリン-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (137) 4-(4-(イソキノリン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (138) 4-(4-(キノリン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (139) 4-(4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 20 (140) 4-(4-(5-tert-ブチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (141) 4-(4-(6-フルオロ-1,3-ベンゾジオキサン-8-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (142) 4-(4-(イミダゾ(1,2-a)ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- 25 (143) 4-(4-(ベンゾトリアゾール-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、
- (144) 4-(4-(1,3-ジオキサインダン-5-イルメトキシ)フェニル)

ブタン酸、

(145) 4-(4-(4-メチルナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(146) 4-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルメトキシ)

5 フェニル)ブタン酸、

(147) 4-(4-((2E)-3-(4-ペンチルフェニル)-2-プロペニルオキシ)フェニル)ブタン酸、

(148) 4-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

10 (149) 4-(4-(2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(150) 4-(4-(インダゾール-5-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(151) 4-(4-((5E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセニルオキシ)フェニル)ブタン酸、

15 (152) 2-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)酢酸、

(153) 3-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)プロパン酸、

(154) 4-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)

20 ブタン酸、

(155) 5-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ペンタン酸、

(156) 6-(2-(4-(2-メチルプロピル)ベンジルオキシ)フェニル)ヘキサン酸、

25 (157) 2-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)酢酸、

(158) 3-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)プロパン酸、

(159) 4-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ブタン酸、

(160) 5-(2-(ナフタレン-1-イルメトキシ)フェニル)ペンタン酸、



- (161) 6 - (2 - (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、  
(162) 2 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
(163) 3 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、  
(164) 4 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
5 (165) 5 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(166) 6 - (2 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、  
(167) 2 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) 酢酸、  
(168) 3 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) プロ  
パン酸、  
10 (169) 4 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ブタ  
ン酸、  
(170) 5 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ペン  
タン酸、  
(171) 6 - (2 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ヘキ  
15 サン酸、  
(172) 2 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
酢酸、  
(173) 3 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
プロパン酸、  
20 (174) 4 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
ブタン酸、  
(175) 5 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
ペンタン酸、  
(176) 6 - (2 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
25 ヘキサン酸、  
(177) 2 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
(178) 3 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、  
(179) 4 - (2 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、

- (180) 5- (2- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(181) 6- (2- (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、  
(182) 2- (2- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
5 (183) 3- (2- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、  
(184) 4- (2- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ブタン酸、  
(185) 5- (2- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
10 (186) 6- (2- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、  
(187) 3- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) 安息香酸、  
(188) 2- (3- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸、  
15 (189) 3- (3- (4- (2-メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) プロパン酸、  
(190) 3- (ナフタレン-1-イルメトキシ) 安息香酸、  
(191) 2- (3- (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
20 (192) 3- (3- (ナフタレン-1-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、  
(193) 3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) 安息香酸、  
(194) 2- (3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
(195) 3- (3- (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、  
(196) 3- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) 安息香酸、  
25 (197) 2- (3- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) 酢酸、  
(198) 3- (3- (2- (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) プロパン酸、  
(199) 3- (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) 安息香酸、

- (200) 2 - (3 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 2 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- (201) 3 - (3 - (1, 4 - ベンゾジオキサ - 2 - イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
- 5 (202) 3 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) 安息香酸、
- (203) 2 - (3 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- (204) 3 - (3 - (キノリン - 7 - イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
- (205) 3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) 安息香酸、
- 10 (206) 2 - (3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- (207) 3 - (3 - (2 - トリフルオロメチル - 4 - ブトキシキノリン - 6 - イルメトキシ) フェニル) プロパン酸、
- (208) 4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) 安息香酸、
- 15 (209) 2 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) 酢酸、
- (210) 5 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (211) 6 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- 20 (212) 7 - (4 - (4 - (2 - メチルプロピル) ベンジルオキシ) フェニル) ヘプタン酸、
- (213) 4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) 安息香酸、
- (214) 2 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) 酢酸、
- 25 (215) 5 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、
- (216) 6 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、
- (217) 7 - (4 - (ナフタレン - 1 - イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、
- (218) 4 - (ナフタレン - 2 - イルメトキシ) 安息香酸、

- (219) 2 - (4 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
(220) 5 - (4 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(221) 6 - (4 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、  
(222) 7 - (4 - (ナフタレン-2-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、  
5 (223) 4 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) 安息香酸、  
(224) 2 - (4 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) 酢酸、  
(225) 7 - (4 - (2 - (ナフタレン-2-イル) エトキシ) フェニル) ヘプ  
タン酸、  
(226) 4 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) 安息香酸、  
10 (227) 2 - (4 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
酢酸、  
(228) 5 - (4 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
ペンタン酸、  
(229) 7 - (4 - (1, 4-ベンゾジオキサン-2-イルメトキシ) フェニル)  
15 ヘプタン酸、  
(230) 4 - (キノリン-7-イルメトキシ) 安息香酸、  
(231) 2 - (4 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
(232) 5 - (4 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(233) 6 - (4 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、  
20 (234) 7 - (4 - (キノリン-7-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、  
(235) 4 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメト  
キシ) 安息香酸、  
(236) 2 - (4 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ  
ルメトキシ) フェニル) 酢酸、  
25 (237) 5 - (4 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ  
ルメトキシ) フェニル) ペンタン酸、  
(238) 6 - (4 - (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イ  
ルメトキシ) フェニル) ヘキサン酸、

(239) 7- (4- (2-トリフルオロメチル-4-ブトキシキノリン-6-イルメトキシ) フェニル) ヘプタン酸、

またはそれらのメチルエステル、またはそれらのエチルエステル、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

5

15. (1) 2- (3- (5- (1H-テトラゾール-5-イル) ペンチル) フェノキシメチル) キノリン、

(2) 1- ( (5E) -6- (4-メトキシフェニル) -5-ヘキセニルオキシ) -2- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) エチル) -4-プロポキシベンゼン、

10

(3) 4- ( (1E) -3- (2- (テトラゾール-5-イル) フェノキシ) -1-プロベニル) -1-ペンチルベンゼン、

(4) 2- (3- (3- (1H-テトラゾール-5-イルメチルチオ) プロピル) フェノキシメチル) キノリン、

15

(5) 5- ( (4E) -4- (5- (キノリン-2-イルメトキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチリデン) ブチル) -1H-テトラゾール、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの酸付加塩、またはそれらの水和物。

## 配列表

## Sequence Listing

<110> ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Control agent of peroxisome proliferator activated receptor

<130> ONF-2760PCT

<150> JP 9-233158

<151> 1997-08-28

<150> JP 9-348825

<151> 1997-12-18

<160> 3

<210> 1

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Enhancer sequence including 4 times repeated Gal4 protein response sequences

<400> 1

tgcacggagt actgtcctcc ggcacggagt actgtcctcc ggcacggagt actgtcctcc	60
ggcacggagt actgtcctcc gagct	85

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Nuclear localization signal derived from SV-40 T-antigen

<400> 2

Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly

1

5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Influenza virus

<220>

<223> hemagglutinin epitope

<400> 3

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1

5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44, C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y	WO, 97/28137, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27847, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.), 7 August, 1997 (07. 08. 97) (Family: none)	1-15/ 1-15
Y/ A	WO, 97/05091, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 February, 1997 (13. 02. 97), Full text & EP, 845451, A1	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 719760, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 3 July, 1996 (03. 07. 96), Full text & US, 5753700, A & JP, 8-239356, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 November, 1998 (11. 11. 98)	Date of mailing of the international search report 24 November, 1998 (24. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	EP, 657422, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 14 June, 1995 (14. 06. 95), Full text & US, 5624959, A & US, 5723493, A & JP, 7-215929, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
P, X	WO, 98/27974, A1 (MERCK & CO., INC.), 2 July, 1998 (02. 07. 98) (Family: none)	1-15
A	JP, 2-218654, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 August, 1990 (31. 08. 90), Particularly page 4, lower left column, "2-[4-(2- Quinolylmethoxy)cinnamoylamino]-5-chlorobenzoic acid (in Japanese)" (Family: none)	1-15
A	PINEAU, Thierry et al., "Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs." Biochem. Pharmacol., 1996, Vol. 52, No. 4, pages 659 to 667	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18,  
209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18,  
209/12, 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions as set forth in claims 1 to 7 relates to medicinal compositions typified by peroxisome proliferator-activated receptor controllers containing as the active ingredient fused or unfused phenyl derivatives represented by the general formula (I) given in claim 1, nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same.

The group of inventions as set forth in claims 8 to 15 relates to the compounds represented by the general formula (I') given in claim 8, among the compounds represented by the above general formula (I), nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same per se.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03760

## Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

When the disclosure in the description is taken into consideration concerning the reason why the group of inventions as set forth in claims 8 to 15 is regarded as relating to specific compounds of the general formula (I') restricted to fused ones among the compounds represented by the above general formula (I), it appears that the applicant asserts that the compounds represented by the general formula (I') are novel ones while the compounds included in the general formula (I) other than the above ones are publicly known ones. Therefore, it appears that the disclosure in claims 1 to 7 involves two inventive concepts, i.e., "invention of use of novel compounds" and "invention of novel use of publicly known compounds". From the viewpoint of the prior art, the group of the compounds represented by the general formula (I') as given in claim 8 does not provide an idea of a novel fundamental structure. Such being the case, the group of inventions as set forth in claims 1 to 7 and the group of the inventions as set forth in claims 8 to 15 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44  
 C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12,  
 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/19, 31/42, 31/41, 31/38, 31/425, 31/47, 31/40, 31/335, 31/415, 31/36, 31/44  
 C07D261/08, 271/06, 471/04, 319/08, 257/04, 249/18, 277/04, 249/18, 277/24, 333/16, 215/14, 215/22, 215/18, 209/12,  
 231/56, 217/16, 317/54, 213/30, C07C65/21, 59/125

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X/ Y	WO, 97/28137, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07. 08. 97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27847, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07. 08. 97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15
X/ Y	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.) 7.8月. 1997 (07. 08. 97) (ファミリーなし)	1-15/ 1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 11. 98

国際調査報告の発送日

24.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信



4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	WO, 97/05091, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13. 2月. 1997 (13. 02. 97), 公報全文 & EP, 845451, A1	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 719760, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 3. 7月. 1996 (03. 07. 96), 公報全文 & US, 5753700, A & JP, 8-239356, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
Y/ A	EP, 657422, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14. 6月. 1995 (14. 06. 95), 公報全文 & US, 5624959, A & US, 5723493, A & JP, 7-215929, A	3, 4, 8-15/ 1, 2, 5-7
P, X	WO, 98/27974, A1 (MERCK & CO., INC.) 2. 7月. 1998 (02. 07. 98) (ファミリーなし)	1-15
A	JP, 2-218654, A (小野薬品工業株式会社) 31. 8月. 1990 (31. 08. 90), 特に、第4頁右下欄の「2-[4-(2- キノリルメトキシ) シンナモイルアミノ] -5-クロロ安息香酸」 (ファミリーなし)	1-15
A	PINEAU, Thierry et al., 'Activation of a human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs.' Biochem. Pharmacol., 1996, Vol. 52, No. 4, pages 659 to 667	1-15

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至7記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(I)で示される縮合又は非縮合フェニル誘導体、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤をはじめとする医薬組成物に係るものである。

請求の範囲8乃至15記載の発明は、上記一般式(I)で示される化合物のうち、縮合体に限定される請求の範囲8における一般式(I')で示される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物自体に係るものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲8乃至15において、上記一般式(I)で示される化合物のうち、縮合体に限定される一般式(I')の特定化合物の発明とされている理由について、明細書の記載を参酌するに、一般式(I')で示されるものは新規化合物であり、それ以外の一般式(I)に含まれる化合物は公知化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1乃至7の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められる。また、先行技術から見ても、請求の範囲8における一般式(I')で示される一群の化合物は、何ら新たな基本構造の概念を提供するものでもない。したがって、請求の範囲1乃至7記載の発明と請求の範囲8乃至15記載の発明は、互いに単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。



**PUB-NO:** WO009911255A1  
**DOCUMENT-IDENTIFIER:** WO 9911255 A1  
**TITLE:** PEROXISOME PROLIFERATOR-  
ACTIVATED RECEPTOR  
CONTROLLERS  
**PUBN-DATE:** March 11, 1999

**INVENTOR-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
TAJIMA, HISAO	JP
NAKAYAMA, YOSHISUKE	JP
FUKUSHIMA, DAIKICHI	JP

**ASSIGNEE-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
ONO PHARMACEUTICAL CO	JP
TAJIMA HISAO	JP
NAKAYAMA YOSHISUKE	JP
FUKUSHIMA DAIKICHI	JP

**APPL-NO:** JP09803760  
**APPL-DATE:** August 25, 1998

**PRIORITY-DATA:** JP23315897A (August 28, 1997) , JP34882597A  
(December 18, 1997)

**INT-CL (IPC):** A61K031/19 , A61K031/42 , A61K031/41 ,  
A61K031/38 , A61K031/425 , A61K031/47 ,  
A61K031/40 , A61K031/335 , A61K031/415 ,  
A61K031/36 , A61K031/44 , C07D261/08 ,  
C07D271/06 , C07D471/04 , C07D319/08 ,  
C07D257/04 , C07D249/18 , C07D277/04 ,  
C07D277/24 , C07D333/16 , C07D215/14 ,  
C07D215/22 , C07D215/18 , C07D209/12 ,  
C07D231/56 , C07D217/16 , C07D317/54 ,  
C07D213/30 , C07C065/21 , C07C059/125

**EUR-CL (EPC):** A61K031/192 , A61K031/216 , A61K031/235 ,  
A61K031/41 , A61K031/4402 , A61K031/47 ,  
A61K031/4709 , C07C059/66 , C07C059/72 ,  
C07C065/21 , C07D215/14

## **ABSTRACT:**

CHG DATE=20031129 STATUS=C>Peroxisome proliferator-activated receptor controllers containing as the active ingredient compounds represented by general formula (I), nontoxic salts thereof, acid addition salts thereof or hydrates of the same. In said formula, each symbol has the meaning as defined in the description. Because of the activity of controlling a peroxisome proliferator-activated receptor, the compounds of general formula (I) are useful as hypoglycemic agents, lipid-lowering agents, and preventives and/or remedies for diseases caused by metabolic errors, such as diabetes, obesity, syndrome X, hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia, hyperlipemia, arteriosclerosis, hypertension, circulatory diseases, hyperphagia, ischemic heart diseases, etc.